

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年12 月19 日 (19.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/100833 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 231/56, A61K 31/416,  
31/453, 31/4535, 31/454, 31/46, A61P 9/00, 9/10, 9/12,  
13/02, 13/12, 15/00, 15/08, 19/08, 25/28, 27/02, 27/06,  
29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 43/00

特願 2001-398992

2001 年12 月28 日 (28.12.2001) JP

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05609

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友  
製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS  
COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大  
阪市 中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年6 月6 日 (06.06.2002)

(72) 発明者; および

(25) 国際出願の言語: 日本語

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 今崎 尚士  
(IMAZAKI, Naonori) [JP/JP]; 〒564-0053 大阪府 吹  
田市 江の木町18-22-902 Osaka (JP). 北野 正史 (KI-  
TANO, Masafumi) [JP/JP]; 〒569-0081 大阪府 高槻市  
宮野町9-12-102 Osaka (JP). 大橋 尚仁 (OHASHI, Na-  
hito) [JP/JP]; 〒569-1020 大阪府 高槻市 高見台6-5

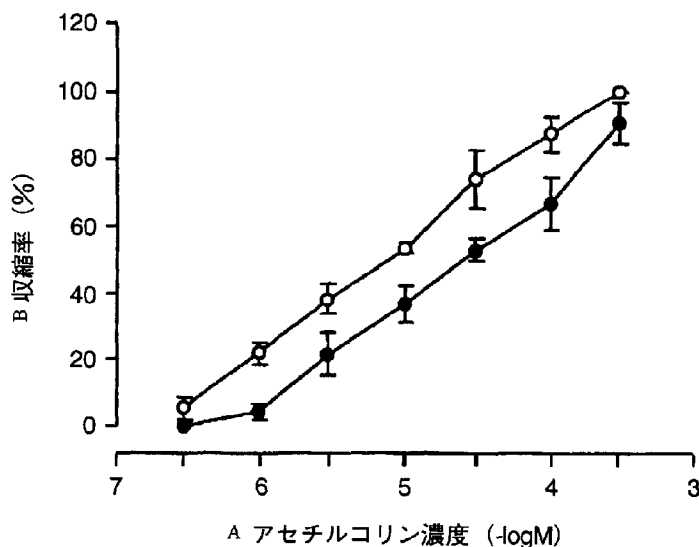
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-176826 2001 年6 月12 日 (12.06.2001) JP

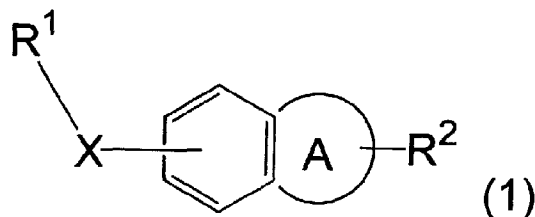
[続葉有]

(54) Title: Rho KINASE INHIBITORS

(54) 発明の名称: R h o キナーゼ阻害剤

A.... ACETYLCHOLINE CONCENTRATION (-logM)  
B.... CONTRACTION (%)

(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (1) or prodrugs thereof or medicinally acceptable salts of both are useful as remedies for diseases in which Rho kinase participates: (1) wherein one to four groups represented by the general formula:  $R^1-X-$  are present and may be the same or different from each other; A is a saturated or unsaturated five-membered heterocycle; X is a single bond,  $-N(R^3)-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , or the like;  $R^1$  is hydrogen, halogeno, nitro, carboxyl, substituted or unsubstituted alkyl, or the like;  $R^2$  is hydrogen, halogeno, nitro, carboxyl, substituted or unsubstituted alkyl, or the like; and  $R^3$  is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, or the like.



[続葉有]



Osaka (JP). 松井 和貴 (MATSUI, Kazuki) [JP/JP]; 〒669-1324 兵庫県 三田市 ゆりのき台2丁目13-1 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都 千代田区 大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 3 3 1 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

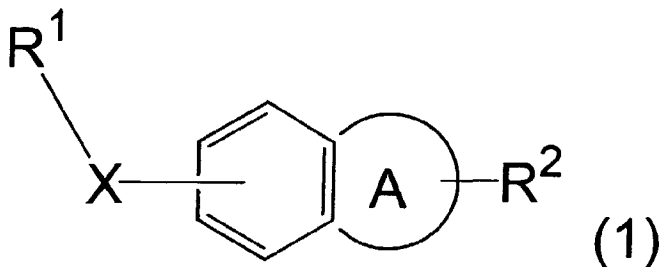
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式 (1)



[式中、 $R^1-X$ は同一もしくは異なって1～4個存在する。

環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を、

Xは単結合、または式： $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、もしくは $-S-$ で表される基等を、

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、等を、

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基等を、

$R^3$ は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基等を表す。

]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、 $R_h o$ キナーゼの関与する疾患の治療薬として有用な化合物である。

## 明 細 書

## R h o キナーゼ阻害剤

## 5 技術分野

本発明は、新規な縮合複素環化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する R h o キナーゼ阻害剤（R O C K - II 阻害剤、R O C  $\alpha$  阻害剤）に関する。

- R h o キナーゼは、血管収縮、血小板凝集、気管支平滑筋収縮、血管平滑筋増殖・遊走、内皮増殖・遊走、ストレスファイバー形成、心肥大、Na/H交換輸送系活性化、adducin活性化、眼圧上昇、勃起不全、早産、網膜症、炎症、免疫疾患、A I D S、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管感染等に関与していることが知られている。

- 本発明化合物は R h o キナーゼ阻害作用を有し、R h o キナーゼの阻害および
- 15 R h o キナーゼ阻害による N a <sup>+</sup>/H <sup>+</sup>交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善され则认为られる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による疾患（慢性動脈閉塞症、脳卒中）、細胞の過剰増殖・遊走・線維化（例えば線維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など）
- 20 抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、A I D S、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として
- 25 有用である。

## 背景技術

R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物としては、国際公開 W O 9 8 / 0 6 4 3 3 号公報、国際公開 W O 9 9 / 6 4 0 1 1 号公報、および国際公開 W O 0 0 /

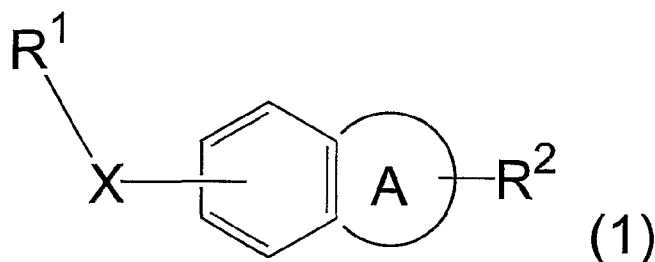
5 7 9 1 4 号公報に記載された化合物が挙げられる。

# 発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、R h o キナーゼ阻害活性を有し、上記疾患  
5 の治療剤として有用な化合物を見出すことにある。

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、下記化合物もし  
くはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩（以下必要に応じ  
本発明化合物と略称することがある）が優れたR h o キナーゼ阻害作用を有する  
ことを見出した。さらに、今回、本発明者等はR h o キナーゼ阻害作用を有する  
10 化合物が、膀胱排尿筋の収縮を抑制させ、尿失禁の予防もしくは治療剤として有  
用であることを見出した。すなわち、本発明は、次のものに関する。

[1] 式 (1) :



[式中、R<sup>1</sup>-X-は同一もしくは異なって1～4個存在する。

15 環Aは飽和もしくは不飽和の複素5員環を表す。

Xは単結合、または式：-O-、-N(R<sup>3</sup>)-、-N(R<sup>3</sup>)C(=O)-、  
-C(=O)N(R<sup>3</sup>)-、-S(O)<sub>n</sub>-、-N(R<sup>3</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、  
-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、または-C(=O)-で表される基、または置換も  
しくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH<sub>2</sub>-基は式：-O-、  
20 -N(R<sup>4</sup>)-、-N(R<sup>4</sup>)C(=O)-、-C(=O)N(R<sup>4</sup>)-、  
-S(O)<sub>n</sub>-、-N(R<sup>4</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-、または  
-C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き  
換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子  
は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。）を表す。

25 nは、0、1または2を表す。

- $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、
- 5 置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

- $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。但し、 $R^2$ が窒素原子上の置換基である場合、 $R^2$ は水素原子、
- 10 置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

- 20  $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

$m$ は、0、1または2を表す

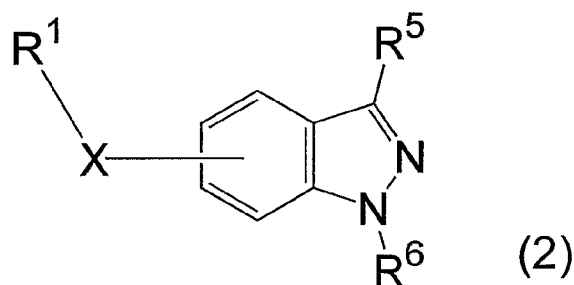
- 25  $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または

$R^9$ と $R^{10}$ が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5～8員環の環状アミノ基を表す。

$R^{11}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

〕で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する、Rhoキナーゼ阻害剤。

10                   〔2〕 式(2)：



〔式中、 $R^1-X-$ は同一もしくは異なって1～4個存在する。〕

Xおよび $R^1$ は〔1〕と同じ意味を表し、

15      $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、  
20      $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表し、

25      $R^6$ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：

$-\text{CON}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ で表される基を表し、

$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、および $m$ は〔1〕と同じ意味を表す]で表される、  
〔1〕記載のRhokinase阻害剤。

5           〔3〕 Xが式： $-\text{N}(\text{R}^3)-$ で表される基である、〔1〕または  
〔2〕記載のRhokinase阻害剤。

          〔4〕 Xが式： $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$ で表される基である、  
〔1〕または〔2〕記載のRhokinase阻害剤。

          〔5〕 Xが式： $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-$ で表される基である、  
10   〔1〕または〔2〕記載のRhokinase阻害剤。

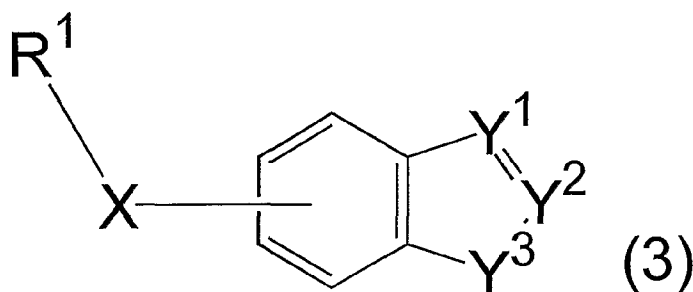
          〔6〕 Xが式： $-\text{O}-$ で表される基である、〔1〕または〔2〕記  
載のRhokinase阻害剤。

          〔7〕  $\text{R}^1$ が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置  
換もしくは無置換の飽和複素環基である、〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載  
15   のRhokinase阻害剤。

          〔8〕 飽和複素環基が、置換もしくは無置換のピペリジニル基、ま  
たは置換もしくは無置換のテトラヒドロピラニル基である、〔7〕記載のRhokinase阻害剤。

          〔9〕 高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、  
20   脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、  
前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎  
症、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨疾患、脳機能障害、  
細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起  
不全の治療剤である、〔1〕～〔6〕のいずれか1項に記載のRhokinase阻  
25   害剤。

〔10〕 式(3)：



[式中、 $R^1-X$ は同一もしくは異なって1～4個存在する。

$X$ は単結合、または式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^3)S(O)_2-$ 、

- 5  $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^4)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き
- 10 換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。)を表す。

$n$ は、0、1または2を表す。

$Y^1$ は式： $-C(R^{51})=$ で表される基もしくは窒素原子を表し、 $Y^2$ は式： $=C(R^{52})-$ で表される基もしくは窒素原子を表し、 $Y^3$ は式： $-N(R^6)$

- 15  $-$ で表される基もしくは酸素原子を表す。

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは

20 は無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

$R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の飽和複

25 素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアリールアルキ



ル基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。

- $R^{51}$ および $R^{52}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^8$ 、 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

$m$ は、0、1または2を表す。

- 10  $R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表すか、または $R^9$ と $R^{10}$ が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換もしくは無置換の飽和5～8員環の環状アミノ基を表す。

- 20  $R^{11}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基を表す。

- 25  $R^6$ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-CON(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^9)R^{10}$ 、もしくは $-S(O)_mR^{11}$ で表される基を表す。

但し、 $R^1-X$ が1個のみ存在する場合、次の化合物を除く。

(1)  $X$ が単結合である場合、 $R^1$ が水素原子、カルボキシ基、またはアルコキ

シカルボニル基である化合物、

(2) Xが式： $-O-$ で表される基である場合、 $R^1$ が水素原子、無置換アルキル基、カルボキシル基によって置換されたアルキル基、無置換ベンゾイル基、または無置換ベンジル基である化合物、

5 (3) Xが式： $-NH-$ で表される基である場合、 $R^1$ が水素原子またはアミノ置換アルキル基である化合物、

(4) Xが式： $-C(=O)-$ で表される基である場合、 $R^1$ が水素原子である化合物、

(5) Xが式： $-NHC(=O)-$ で表される基である場合、 $R^1$ がアルキル基、

10 または無置換ベンジル基である化合物、

(6) Xが無置換アルキレン基であって該アルキレン基が式： $-O-$ 、

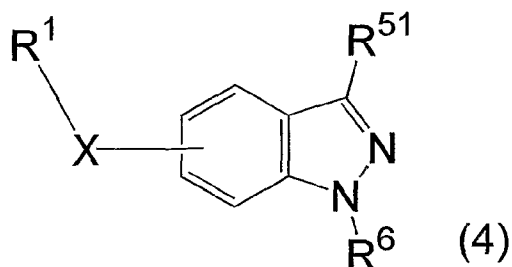
$-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^4)-$ 、

$-S(O)_n-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^4)-$ 、または

$-C(=O)-$ で表される基によって置き換えられていない場合、 $R^1$ が水素原

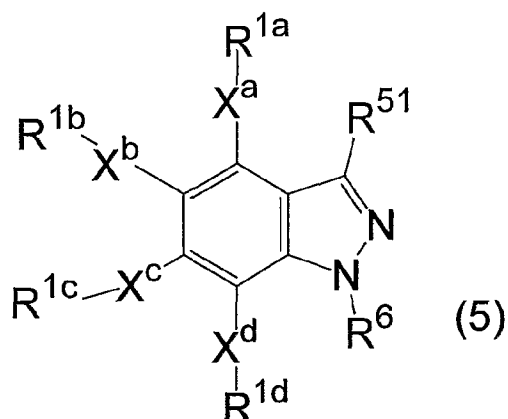
15 子、または無置換アミノ基である化合物。]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[11] 式(4)：



20 [式中、X、 $R^1$ 、 $R^{51}$ および $R^6$ は[10]と同じ意味を表す]で表される、  
[10]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[12] 式(5)：



[式中、 $R^{51}$ および $R^6$ は〔10〕と同じ意味を表す。

$X^a$ 、 $X^b$ 、 $X^c$ 、および $X^d$ は、それぞれ独立して、〔10〕におけるXと同じ意味を表す。

- 5  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ および $R^{1d}$ は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基、
- 10 置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基を表す。

但し、式： $R^{1a}-X^a$ 、 $R^{1b}-X^b$ 、 $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基のうち3個以上が同時に水素原子となることはなく、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、または $R^{1d}$ が無置換のアルキル基である場合、対応する $X^a$ 、 $X^b$ 、 $X^c$ 、または $X^d$

- 15 は式： $-C(=O)-$ で表される基ではない。]で表される、〔10〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

- [13]  $R^{1b}$ が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは
- 20 無置換の複素芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、

[12] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容

される塩。

〔14〕  $R^{1a}$ が、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアロイル基、置換もしくは無置換の複素芳香族アシル基、置換もしくは無置換の飽和複素環カルボニル基、  
5 または置換もしくは無置換のアルキル基が置換したシクロアルキル基である、  
〔12〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔15〕  $X^b$ が、式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、または $-C(=O)NH-$ で表される基である、〔13〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。  
10

〔16〕  $X^a$ が、式： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、または $-C(=O)NH-$ で表される基である、〔14〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔17〕 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、〔13〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。  
15

〔18〕 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、〔15〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。  
20

〔19〕 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、〔14〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔20〕 式： $R^{1c}-X^c$ 、および $R^{1d}-X^d$ で表される基が共に水素原子である、〔16〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。  
25

〔21〕 式： $R^{1a}$ および $X^a$ で表される基が、以下のいずれかのものである、〔17〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩：

(i)  $R^{1a}$ が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 $X^a$ が単結合である、または、

(ii)  $X^a$ が式： $-O-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基である。

5                   〔22〕 式： $R^{1a}$ および $X^a$ で表される基が、以下のいずれかのものである、〔18〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩：

(i)  $R^{1a}$ が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 $X^a$ が単結合である、または、

10                   (ii)  $X^a$ が式： $-O-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-S(O)_2N(R^3)-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基である。

                  〔23〕  $X^a$ で表される基が、式： $-O-$ で表される基である、〔22〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩：

15                   〔24〕 〔10〕～〔23〕のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

                  〔25〕 R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分とする尿失禁治療剤。

                  〔26〕 R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、〔1〕記載の  
20 式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、〔25〕記載の尿失禁治療剤。

                  〔27〕 R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、〔10〕記載の式（3）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、〔25〕記載の尿失禁治療剤。

25                   〔28〕 R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、〔2〕記載の式（2）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩である、〔25〕記載の尿失禁治療剤。

図面の簡単な説明

図1は、試験例2の結果を表したグラフである。横軸はアセチルコリン濃度

(モル濃度の逆数の常用対数でプロット)、縦軸は膀胱収縮率(％でプロット)を表す。白丸は薬物を加えていない無処置群を、黒丸は実施例57の化合物10  $0 \mu\text{g}/\text{ml}$ を加えた群を表す。各値は平均値 $\pm$ 標準誤差を表す。

## 5 発明を実施するための最良の形態

本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基が他の基の一部である場合にも該当する。

環Aで表される飽和もしくは不飽和の複素5員環としては、式(1)の化合物に於いてベンゼン環と共有する炭素原子以外の3個の原子が次のものである環が

### 10 挙げられる。

(a) 2個の窒素原子と1個の炭素原子である5員環

ベンゼン環と縮合した具体例としては1H-インダゾール、1H-ベンズイミダゾール、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾール、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾールが挙げられる。

### 15 (b) 1個の窒素原子と2個の炭素原子である5員環

ベンゼン環と縮合した具体例としては1H-インドール、2,3-ジヒドロ-1H-インドールが挙げられる。

(c) 1個の窒素原子と1個の酸素もしくは硫黄原子と1個の炭素原子である5員環

### 20 (d) 1個の酸素もしくは硫黄原子および2個の炭素原子である5員環

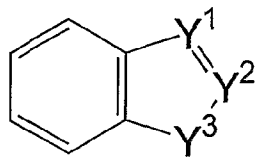
ベンゼン環と縮合した具体例としては1,3-ベンゾチアゾール、1,3-ベンズオキサゾール、2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール、2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾールが挙げられる。

(d) 1個の酸素もしくは硫黄原子および2個の炭素原子である5員環

### 25 (e) 1個の酸素もしくは硫黄原子および2個の炭素原子である5員環

ベンゼン環と縮合した具体例としては1-ベンゾフラン、1-ベンゾチオフェン、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチオフェンが挙げられる。

環Aで表される飽和もしくは不飽和の複素5員環として好ましいものとしては、式(1)の化合物に於いてベンゼン環と縮合した構造式で表すと次のものである環が挙げられる。



(式中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、および $Y^3$ は前記と同じ意味を表す。)

アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラ  
5 メチレンなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキレン基が挙げら  
れる。好ましくは炭素原子数1～4のアルキレン基が挙げられる。

アルキル基は低級アルキル基を含み、具体的には例えば、メチル、エチル、ブ  
ロピル、2-ブロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジ  
メチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝  
10 した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。

シクロアルキル基は低級シクロアルキル基を含み、具体的には例えばシクロブ  
ロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど  
の3～8員環シクロアルキル基が挙げられ、また、アダマンチル、ビスクロ [2.  
2. 2] オクタン、ビスクロ [3. 3. 3] ウンデカンなどの架橋を有する基が  
15 挙げられ、また、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ-1H-インデンなどの  
縮環シクロアルキル基が挙げられる。

シクロアルケニル基は低級シクロアルケニル基を含み、具体的には例えば1-  
シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロ  
ヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルなどの3～8員環の  
20 二重結合を1つ有するシクロアルケニル基が挙げられ挙げられ、また、ビスクロ  
[2. 2. 2] オクト-2-エン、ビスクロ [3. 3. 3] ウンデク-2-エン  
などの架橋を有するシクロアルケニル基が挙げられる。

芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。

アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以  
25 下のアリール基が挙げられる。また、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-  
-イルなどの不飽和複素環が縮合しているものも含まれる。

ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の

基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チ  
5 エニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニル等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素および臭素原子が挙げら  
10 れる。

アリールアルキル基としては、前記アリール基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

シクロアルキルアルキル基としては、前記シクロアルキル基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

15 飽和複素環アルキル基としては、下記飽和複素環基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

飽和複素環基としては、例えば1-ピペリジニル、1-ピロリジニル、等の窒素原子1個を有する5～8員環の基、1-ピペラジニル等の窒素原子2個を有する6～8員環の基、モルホリノ等の窒素原子1個および酸素原子1個を有する6  
20 ～8員環の基、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1-オキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、1, 1-ジオキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル等の式： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ で表される基を一個有する5～8員環の基が挙げられ、また、キヌクリジニル、1-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプ  
25 ル、1-アザビスクロ[3. 2. 1]オクチルなどの架橋を有する基が挙げられ、また、デカヒドロキノリン、オクタヒドロ-1H-インドールなどの縮環飽和複素環基が挙げられる。また、1H-イソインドール1, 3(2H)-ジオン-2-イルなどの芳香環と縮環しているものも含まれる。

飽和複素環基および飽和複素環カルボニル基の置換基としては、炭素原子上の



- 置換基として例えば置換もしくは無置換のアルキル基、水酸基、オキシ基、カルボキシル基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が、窒素原子上の置換基として置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、
- 5 置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、アルキル置換もしくは無置換の飽和複素環基、アリール基、アリールアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルカノイル基、低級アルキル基により置換されていてもよい飽和複素環基、または式： $-\text{CON}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{11}$ で表される基（ $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $m$ は前記と同じ意味を表す）等が挙げられる。
- 10

- アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、
- 15 シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環カルボニル基、例えば2-フロイル、3-フ
- 20 ロイル、2-テノイル、3-テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、5-インダゾリルカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環またはさらにベンゼン環と縮環した複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

- アルキレン基、アルキル基、シクロアルキル基、アルカノイル基、シクロアルカンカルボニル基およびシクロアルケンカルボニル基、ならびにアリールアルキル基のアルキル部分の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、芳香族基、アルケニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、飽和複素環-オキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級ア
- 25

- ルカノイルオキシ基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホンアミド基、トリ低級アルキルシリル基、フタルイミド基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルキル基、アルキニル基、低級アルキルアミノアルキル基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、飽和複素環基、飽和複素環ーオキシ基、オキソ基、飽和複素環カルボニルアミノ基、シクロアルカンカルボニルアミノ基、または1つまたは複数、同一または異なって式： $R^{12}-R^{13}$ で表される基によって置換されたアミノ基（式中、 $R^{12}$ は低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、芳香族基、シクロアルキル基、飽和複素環基、ベンゾイル基、または低級アルカノイル基を表し（当該低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、芳香族基、シクロアルキル基、飽和複素環基、ベンゾイル基、または低級アルカノイル基は水酸基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジル基、メチレンジオキシ基、またはトリフルオロメチル基によって一又は複数、同一または異なって置換されていてもよい）を表し、 $R^{13}$ は単結合または低級アルキレン基を表す）が挙げられる。
- 20 芳香族基、アロイル基、フェニル基、および複素芳香族アシル基、ならびにアリールアルキル基のアリール部分の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モノシクロアルキルアミノ基、ジシクロアルキルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、アミノスルホニル基、または置換していてもよい低級アル

キル基、置換していてもよいシクロアルキル基によって1個または2個、同一または異なって置換されたカルバモイル基が挙げられる。また、ベンジル基または水酸基によって置換していてもよい飽和複素環カルボニル基も挙げられる。

- $R^9$ と $R^{10}$ が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒に環中
- 5 に他のヘテロ原子を含んでもよい、置換もしくは無置換の飽和5～8員環の環状アミノ基のヘテロ原子としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられ、そのような環状アミノ基の具体例としては、ピロリジン、ピペリジンが挙げられる。置換基としては、置換もしくは無置換のアルキル基、または式： $-OR^{81}$ で表される基が挙げられる。ここで、 $R^{81}$ としては、水素原子、置換もしくは
- 10 無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基が挙げられる。

- 低級とは当該置換基のアルキル部位が低級アルキル基であることを意味し、そ
- 15 のような低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素原子数4個以下の基が挙げられる。

アルコキシ基とは、酸素原子の一方の結合手に上記アルキル基が結合した基を意味する。

- 20 アルコキシカルボニル基とは、カルボニル基の一方の結合手に上記アルコキシ基が結合した基を意味する。

アルカノイル基とは、カルボニル基の一方の結合手に上記アルキル基が結合した基を意味する。

- シクロアルキルアルキル基とは、アルキル基上にシクロアルキル基が1または
- 25 複数同一または異なって置換した基を意味する。

ハロアルキル基とは、アルキル基上にハロゲン原子が1または複数同一または異なって置換した基を意味する。

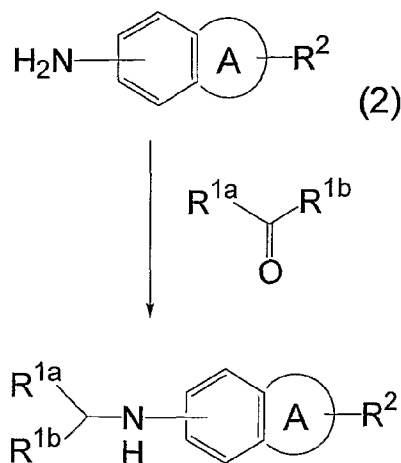
ヒドロキシアルキル基とは、アルキル基上に水酸基が1または複数置換した基を意味する。

式(1)で表される化合物において、Xが式： $-N(R^3)C(=O)-$ 、  
 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)S(O)_2-$ 、または  
 $-S(O)_2N(R^3)-$ で表される基である場合とは、左側に $R^1$ が、右側に環  
 Aと縮合したベンゼン環が結合していることを表す。他の定義においても、2価  
 5 の基がいずれの向きに結合するかで異なった化合物となるときは、別に指示のな  
 い限り、構造式に表される通りの向きに結合していることを意味する。

上記[13]～[16]の、尿失禁の治療剤の発明におけるRhキナーゼ阻  
 害作用を有する化合物としては、例えば、国際公開WO98/06433号公報  
 に開示されている化合物、特に(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-  
 10 1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、国際公開WO99/640  
 11号公報に開示されている化合物、国際公開WO00/57914号公報に開  
 示されている化合物、さらには上記一般式(1)で表される化合物もしくはその  
 プロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩などが挙げられる。

式(1)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせるこ  
 15 とにより合成することができる。例えば、次の方法により合成できる。

(A) 式(1)におけるXが式： $-NH-$ で表される基である化合物は、例え  
 ば次のようにして合成することができる。

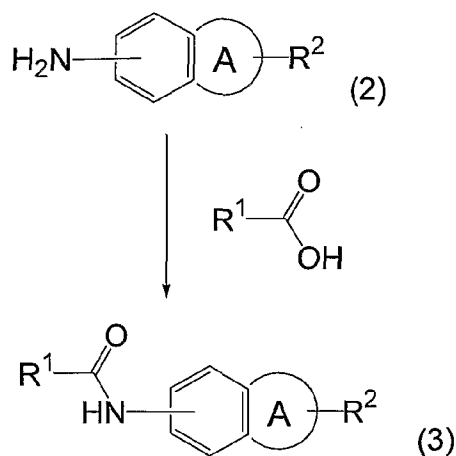


20 (式中、 $R^{1a}$ および $R^{1b}$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基  
 を表すか、 $R^{1a}$ および $R^{1b}$ が一緒になって、それらが結合する炭素原子と一緒  
 に置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケ

ニル基、置換もしくは無置換の飽和複素環基を表す。環Aおよび $R^2$ は前記と同じ意味を表す。)

- 式(2)で表される化合物を、例えば還元剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $R^{1a}C(=O)R^{1b}$ で表される化合物と還元的アミノ化
- 5 反応させることにより、式(1)においてXが式： $-NH-$ で表される基である化合物を製造することができる。

- 還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化合物やジボランなどの還元剤を用いることができる。またナト
- 10 リウム、ナトリウムアマルガム、あるいは亜鉛-酸による還元や、鉛、白金を陰極とした電気還元も用いることができる。溶媒としては、例えば、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。
- 15 (B) 式(1)におけるXが式： $-CONH-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。



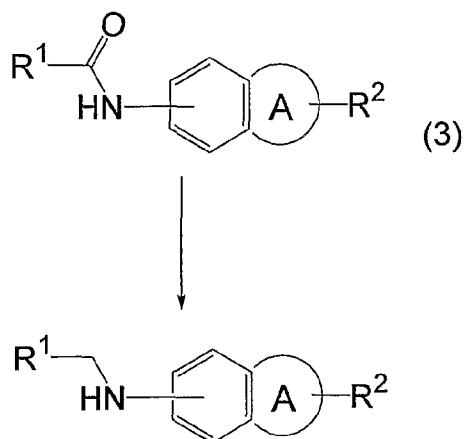
(式中、環A、 $R^1$ 、および $R^2$ は前記と同じ意味を表す。)

- 式(2)で表される化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $R^1COOH$ で表される化合物と反応させることにより、
- 20 あるいは、塩基の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、対応する酸ハロゲン化物または酸無水物などと反応させることにより、式(1)におけるXが

式： $-\text{CONH}-$ で表される基である、式（３）の化合物を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド（WSC）、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩（BOP）、ジフェニルホスホニルジアミド（DPPA）、N, N-カルボニルジイミダゾール（Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962)）などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン（HOObt）などの添加剤を加えることができる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が挙げられる。酸ハロゲン化物としては酸クロリドまたは酸ブロミドが挙げられる。

（C） 式（１）中におけるXが式： $-\text{CH}_2\text{NH}-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

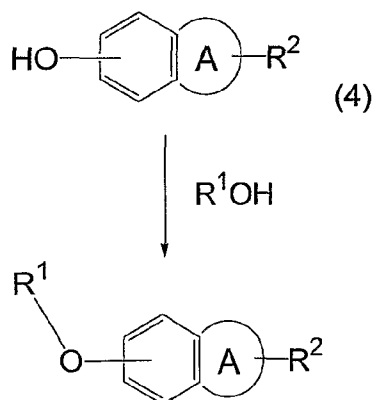


(式中、環A、 $R^1$ 、および $R^2$ は前記と同じ意味を表す。)

式(3)で表されるアミド誘導体を、例えば、水素化リチウムアルミニウムやジボランなどの還元剤を用いて、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒等の不活性溶媒中、室温または加熱下にて、還元反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-\text{CH}_2\text{NH}-$ で表される基である化合物を製造することができる。

(D) 式(1)におけるXが式： $-\text{O}-$ で表される基(酸素原子)である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。

10

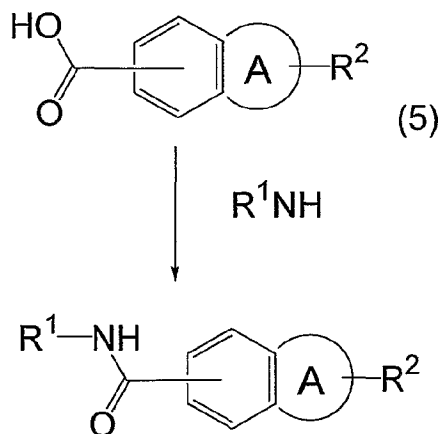


(式中、環A、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じ意味を表す。)

式(4)で表される化合物を、例えばアゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式：

15  $R^1\text{OH}$ で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-\text{O}-$ で表される基である化合物を製造することができる。

(E) 式(1)におけるXが式： $-\text{NHCO}-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。



5 (式中、環A、 $\text{R}^1$ 、および $\text{R}^2$ は前記と同じ意味を表す。)

式(5)の化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式 $\text{R}^1\text{NH}$ で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-\text{NHCO}-$ で表される基である化合物を製造することができる。

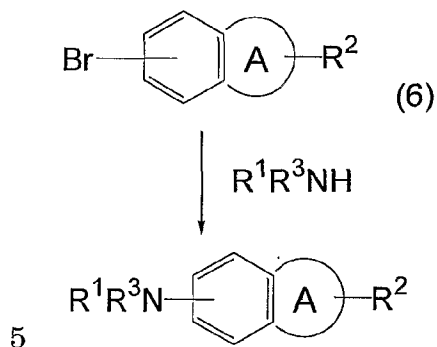
縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962))などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、たとえば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)などの添加剤を用いることができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピ



リジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

(F) 式(1)におけるXが式： $-N(R^3)-$ で表される基である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。



5

(式中、環A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は前記と同じ意味を表す。)

式(6)で表される化合物を、例えばパラジウム触媒の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $R^1R^3NH$ で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-N(R^3)-$ で表される基である化合物を製造することができる。

10

パラジウム触媒としては、例えば、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)-パラジウム(II)ジクロライド、酢酸パラジウムなどの触媒を用いることができる。溶媒としては、例えば、トルエン、1,4-ジオキサンやジメチルアセトアミド等が挙げられる。

15 (G) 上記製法の原料化合物となる式(2)で表される化合物は、それ自身公知であるか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる(文献としては、例えば、COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds Volume 5, A.R.Katritzky, C.W.Rees 共著、PERGAMON PRESS ;

20 Heterocycles, 1995, 41(3), 487-496 ; J. Chem. Research, Synop, 1990, (11), 350-351 ; J. Chem. Research, Miniprint, 1990, (11), 2601-2615 ; Synth. Commun., 1996, 26(13), 2443-2447 ; Synth. Commun., 1999, 29(14), 2435-2445などが挙げられる)。

前記製法の原料化合物となる式(4)で表される化合物は、それ自身公知であ

るか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる（文献としては、例えば、*Helv. Chim. Acta*, 1976, 59, 2618-2620 ; *J. Chem. Soc.*, 1955, 2412-2418 ; *J. Chem. Soc.*, 1960, 2735-2738などが挙げられる）。

- 5 前記製法の原料化合物となる式（5）で表される化合物は、それ自身公知であるか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造することができる（文献としては、例えば、*J. Med. Chem.*, 2000, 43, 41-58 ; *Helv. Chim. Acta*, 1976, 59, 2618-2620などが挙げられる）。

- 前記製法の原料化合物となる式（6）で表される化合物は、それ自身公知であるか、あるいは公知の方法、もしくは公知の方法を組み合わせることにより製造  
10 することができる（文献としては、例えば、*Tetrahedron*, 1994, 50(11), 3529-3536 ; 国際公開公報WO 2000-063207号などが挙げられる）。

- 以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボン酸基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させ  
15 たい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用い  
ればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことが  
20 できる（例えば、*Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法）。

- 例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩基、硫酸、酢酸な  
25 どの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。

カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

式(1)で表される化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式(1)の化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればそのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボ

ニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニルが挙げられる。

式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩；および、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

また、式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

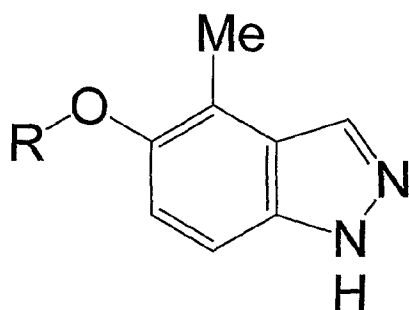
本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形

態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1～2000mg好ましくは1～200mgを1回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。

本発明の化合物を以下に例示する。なお、下記一般式においてMeはメチル基を、Etはエチル基を、Prはn-プロピル基を、Buはn-ブチル基を、Ms

5 はメタンスルホニル基をそれぞれ表す。

[1] 下記式で表される化合物



式中のRは、下記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

表 1

	R		R		R
1		1 4		2 7	
2		1 5		2 8	
3		1 6		2 9	
4		1 7		3 0	
5		1 8		3 1	
6		1 9		3 2	
7		2 0		3 3	
8		2 1		3 4	
9		2 2		3 5	
1 0		2 3		3 6	
1 1		2 4		3 7	
1 2		2 5		3 8	
1 3		2 6		3 9	

表 2

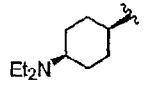
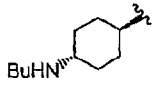
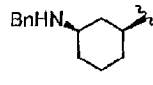
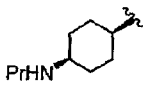
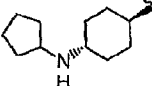
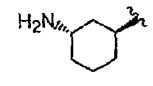
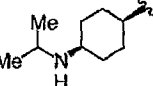
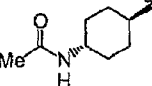
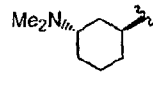
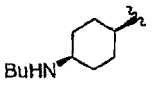
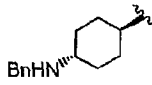
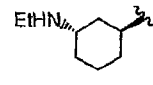
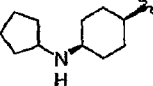
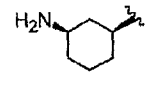
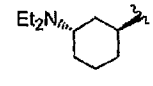
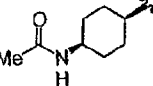
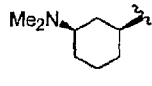
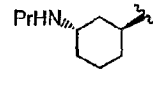
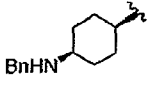
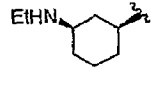
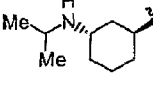
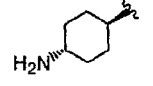
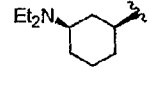
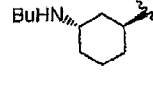
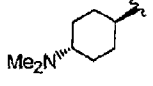
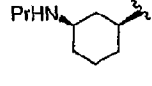
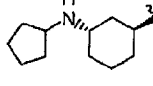
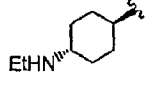
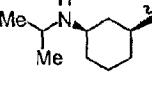
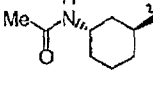
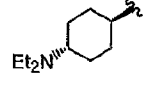
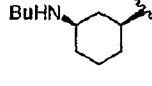
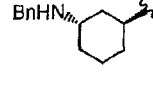
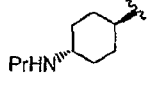
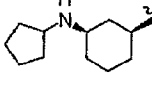
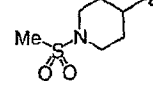
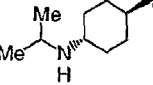
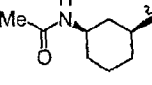
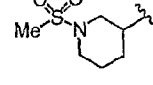
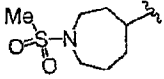
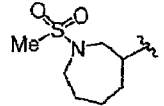
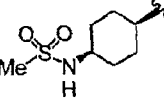
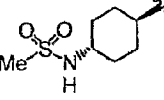
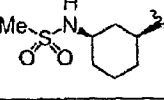
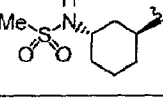
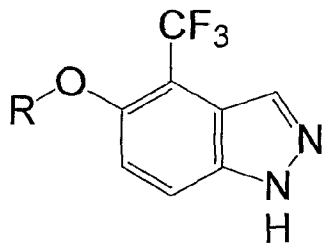
	R		R		R
4 0		5 3		6 6	
4 1		5 4		6 7	
4 2		5 5		6 8	
4 3		5 6		6 9	
4 4		5 7		7 0	
4 5		5 8		7 1	
4 6		5 9		7 2	
4 7		6 0		7 3	
4 8		6 1		7 4	
4 9		6 2		7 5	
5 0		6 3		7 6	
5 1		6 4		7 7	
5 2		6 5		7 8	

表 3

	R
79	
80	
81	
82	
83	
84	

〔2〕 下記式で表される化合物

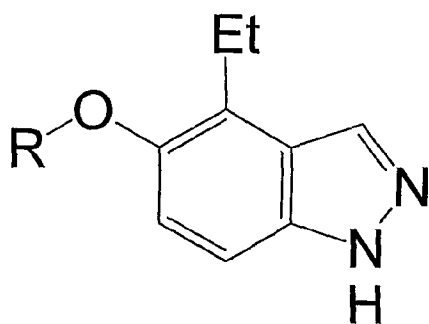


5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

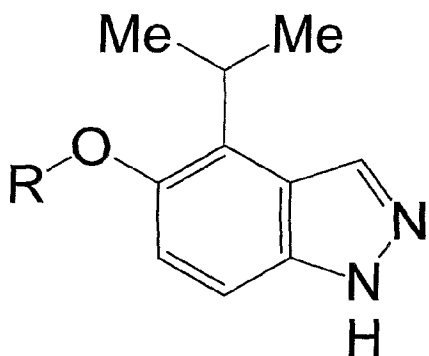
〔3〕 下記式で表される化合物





式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

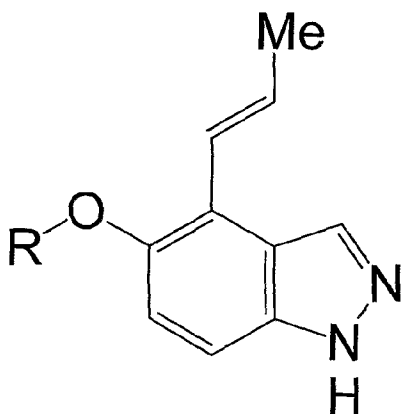
[4] 下記式で表される化合物



5

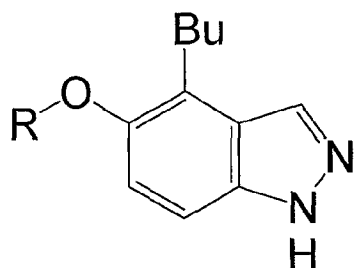
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[5] 下記式で表される化合物



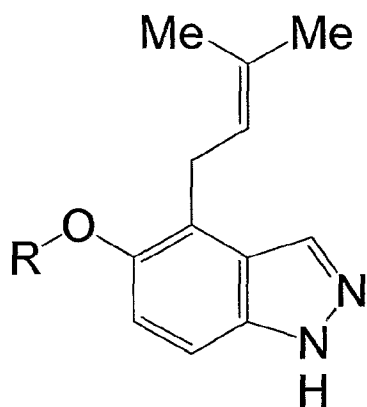
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[6] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

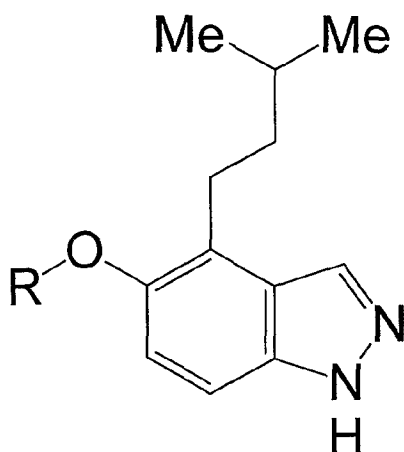
[7] 下記式で表される化合物



5

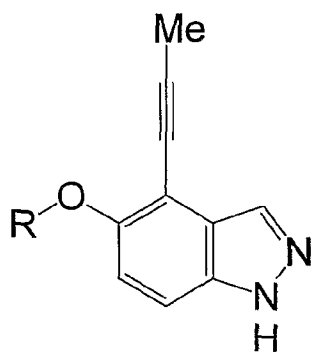
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[8] 下記式で表される化合物



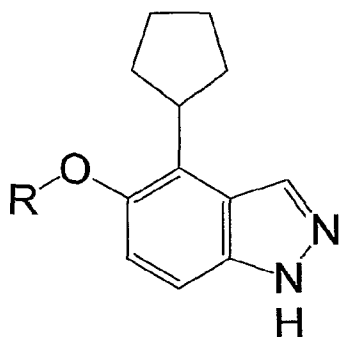
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[9] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

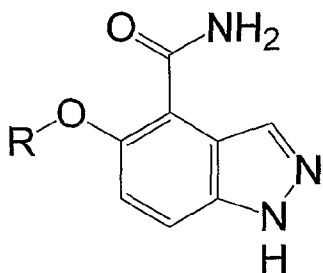
[10] 下記式で表される化合物



5

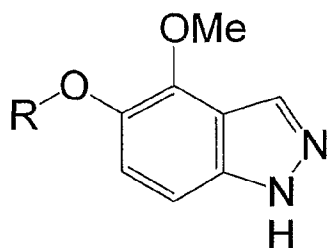
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[11] 下記式で表される化合物



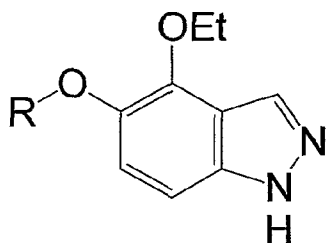
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[12] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

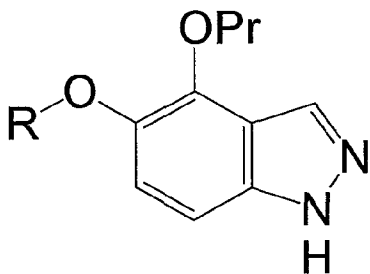
[13] 下記式で表される化合物



5

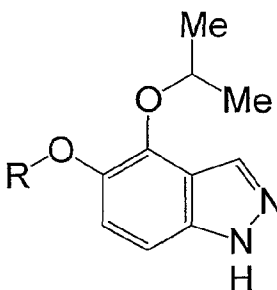
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[14] 下記式で表される化合物



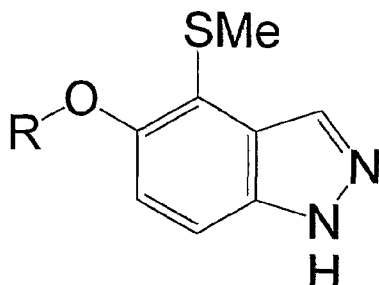
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[15] 下記式で表される化合物



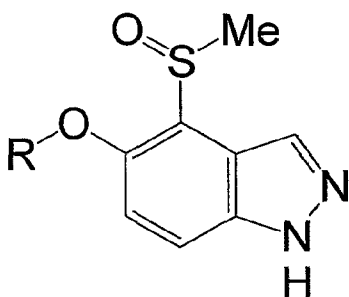
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[16] 下記式で表される化合物



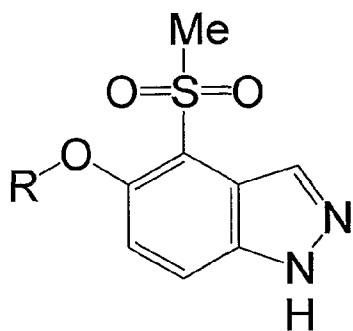
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[17] 下記式で表される化合物



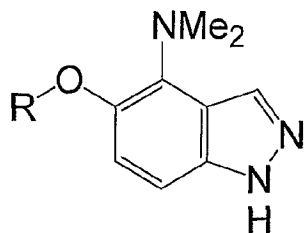
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [18] 下記式で表される化合物



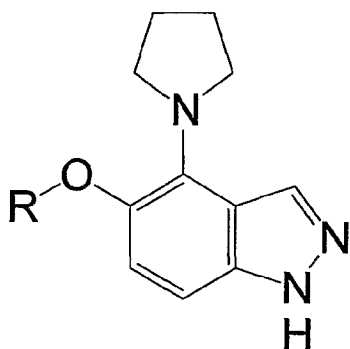
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[19] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

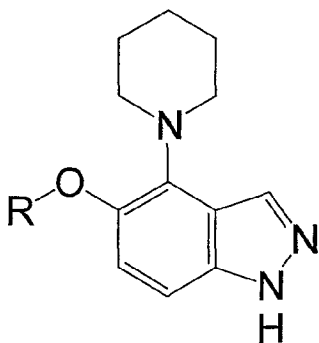
[20] 下記式で表される化合物



5

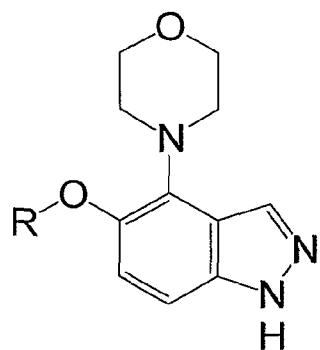
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[21] 下記式で表される化合物



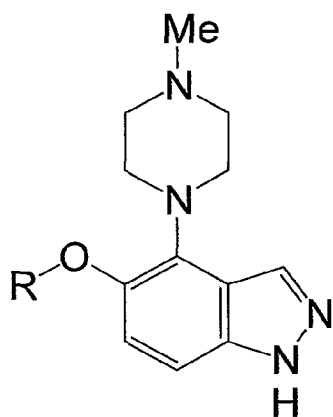
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[22] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

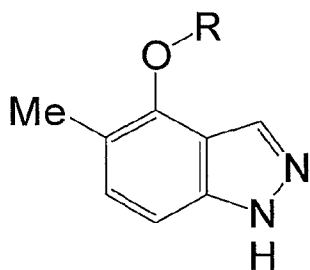
[23] 下記式で表される化合物



5

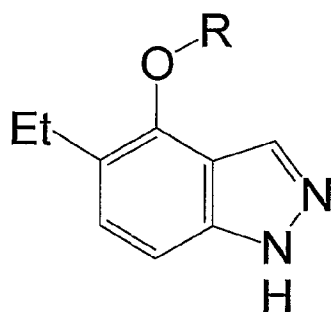
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[24] 下記式で表される化合物



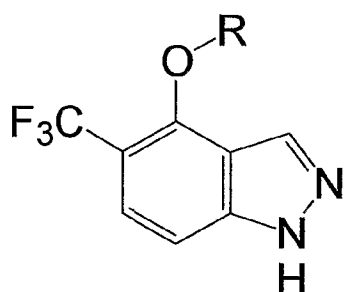
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[25] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

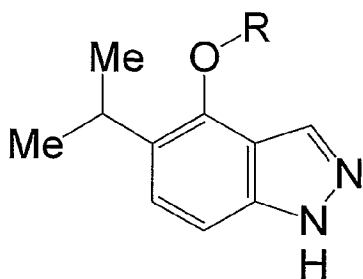
[26] 下記式で表される化合物



5

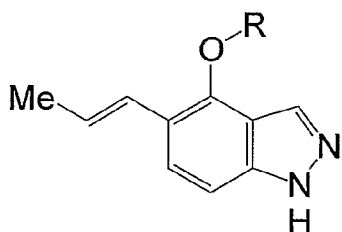
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[27] 下記式で表される化合物



10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

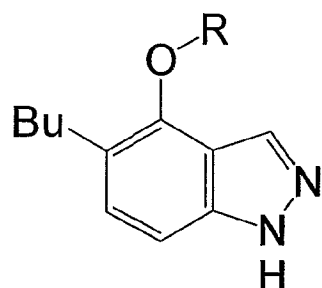
[28] 下記式で表される化合物





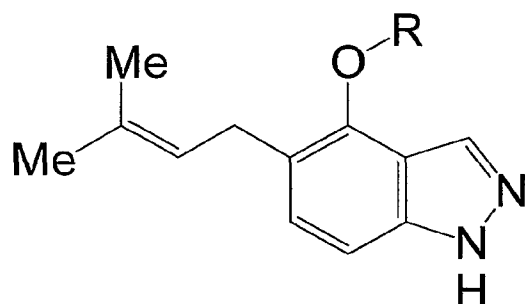
式中の R は、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

[ 2 9 ] 下記式で表される化合物



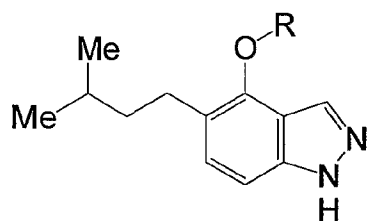
5 式中の R は、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

[ 3 0 ] 下記式で表される化合物



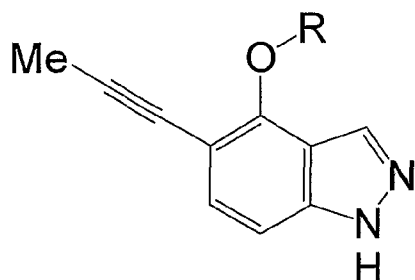
式中の R は、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

10 [ 3 1 ] 下記式で表される化合物



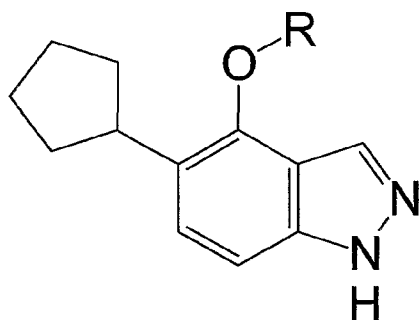
式中の R は、上記表 1、表 2 または表 3 に挙げたいずれかの基を表す。

[ 3 2 ] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

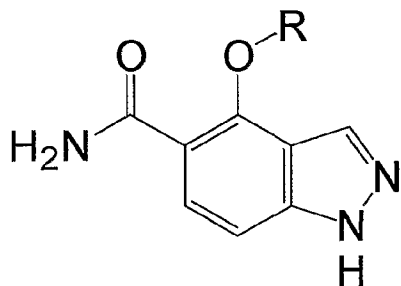
[33] 下記式で表される化合物



5

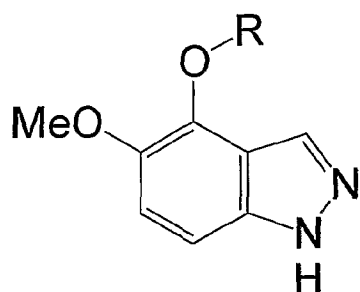
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[34] 下記式で表される化合物



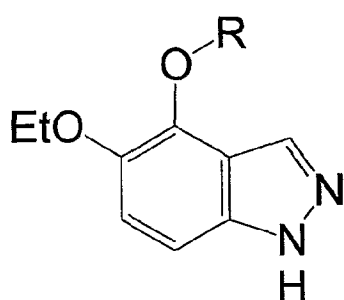
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[35] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

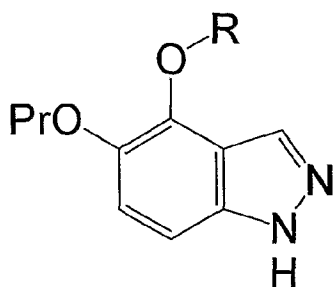
[36] 下記式で表される化合物



5

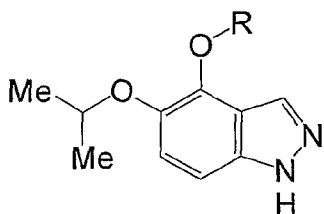
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[37] 下記式で表される化合物



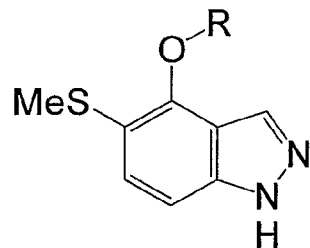
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[38] 下記式で表される化合物



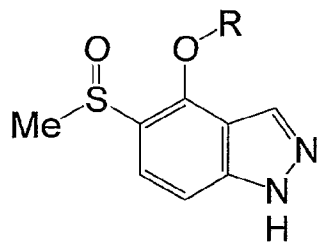
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[ 3 9 ] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

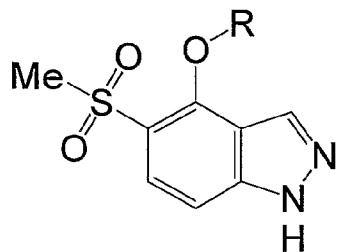
5 [ 4 0 ] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

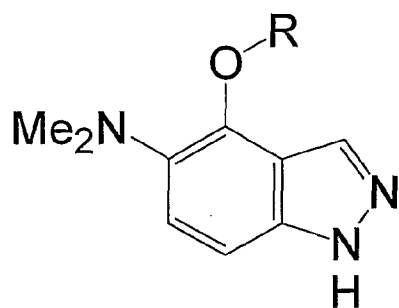
[ 4 1 ] 下記式で表される化合物

10



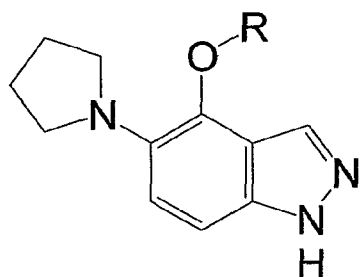
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[ 4 2 ] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

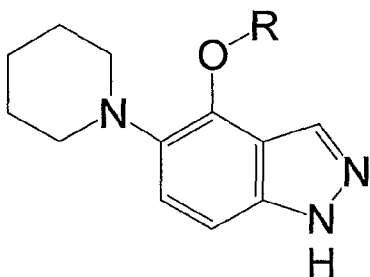
[43] 下記式で表される化合物



5

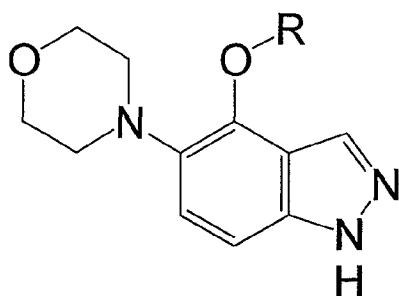
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[44] 下記式で表される化合物



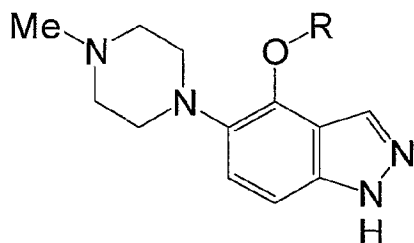
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[45] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

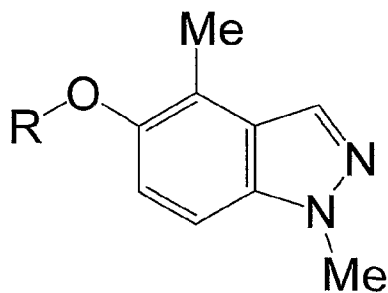
[46] 下記式で表される化合物



5

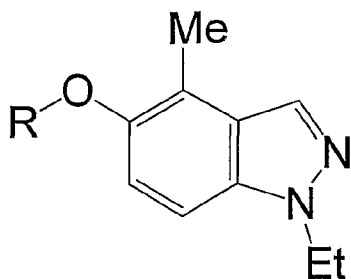
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[47] 下記式で表される化合物



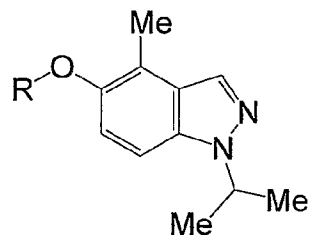
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[48] 下記式で表される化合物



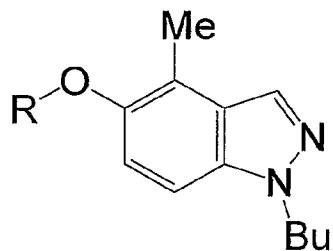
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[49] 下記式で表される化合物



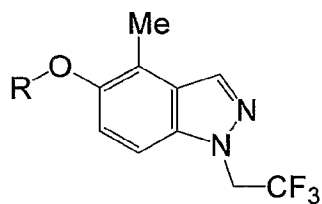
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[50] 下記式で表される化合物



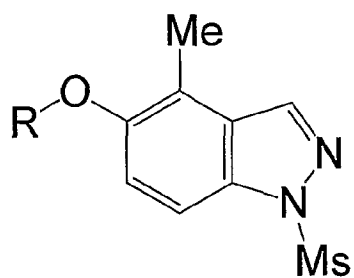
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [51] 下記式で表される化合物



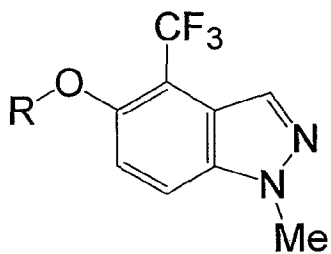
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[52] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

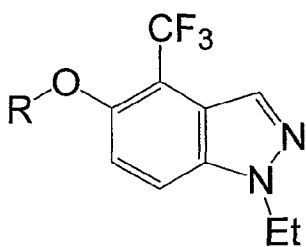
[53] 下記式で表される化合物



5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

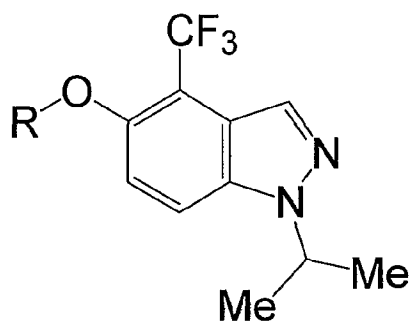
[54] 下記式で表される化合物



10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

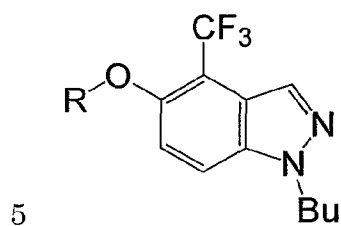
[55] 下記式で表される化合物





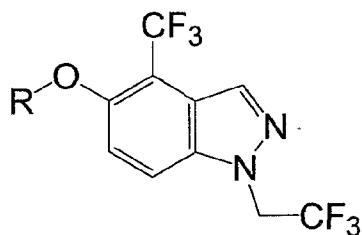
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[56] 下記式で表される化合物



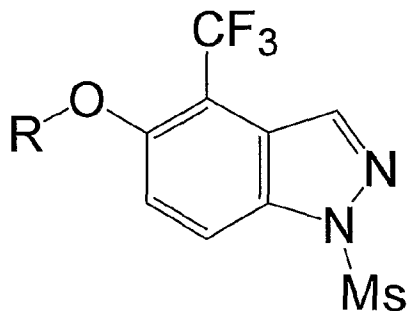
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[57] 下記式で表される化合物



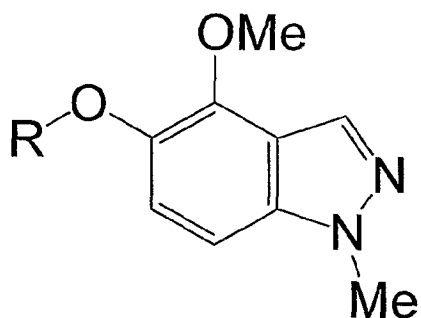
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[58] 下記式で表される化合物



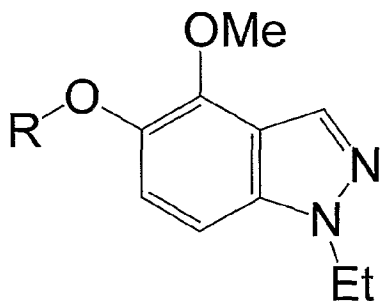
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[59] 下記式で表される化合物



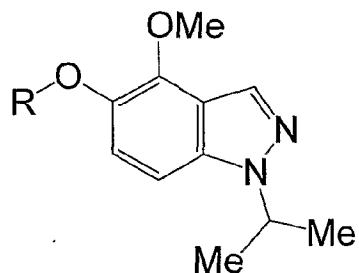
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[60] 下記式で表される化合物



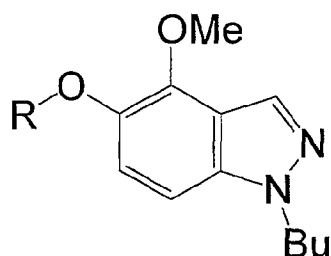
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [61] 下記式で表される化合物



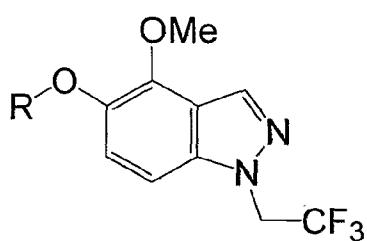
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[62] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

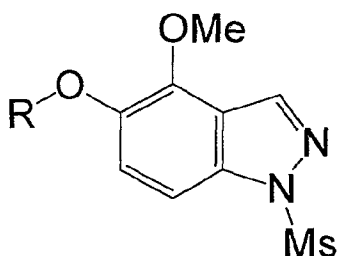
[63] 下記式で表される化合物



5

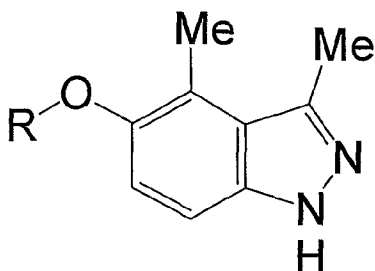
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[64] 下記式で表される化合物



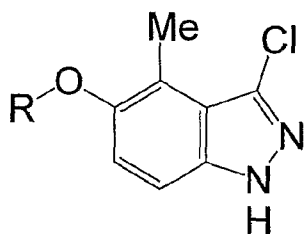
10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[65] 下記式で表される化合物



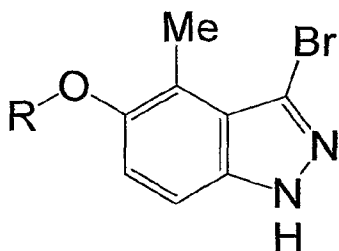
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[ 6 6 ] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

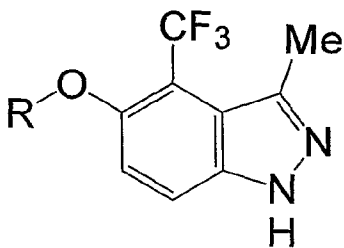
5 [ 6 7 ] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

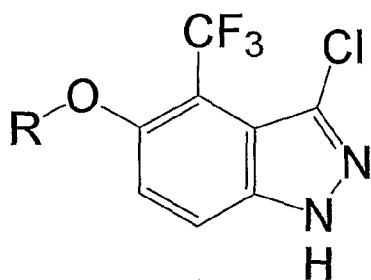
[ 6 8 ] 下記式で表される化合物

10



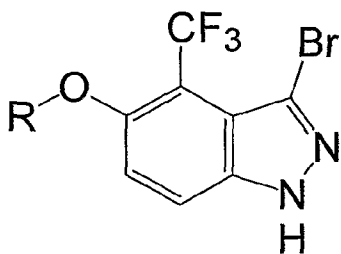
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[ 6 9 ] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

〔70〕 下記式で表される化合物

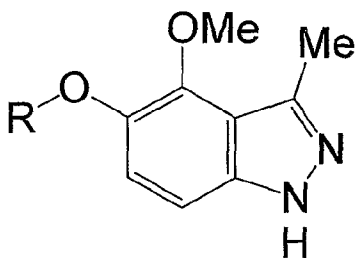


5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

【0001】

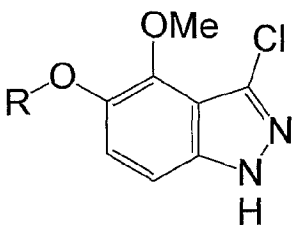
〔71〕 下記式で表される化合物



10

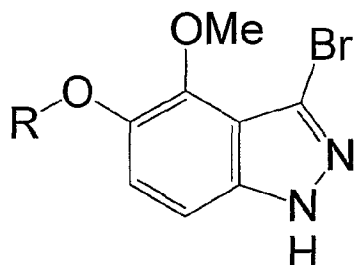
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

〔72〕 下記式で表される化合物



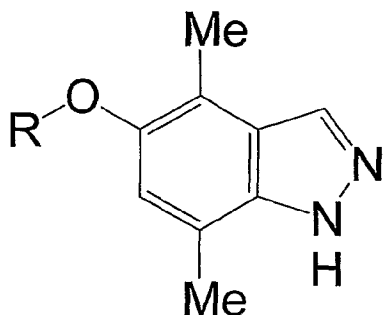
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[73] 下記式で表される化合物



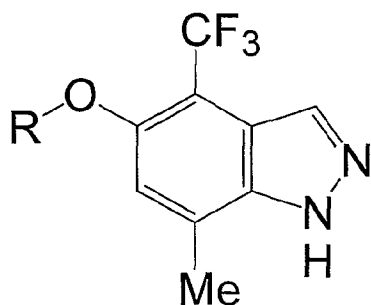
5 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[74] 下記式で表される化合物



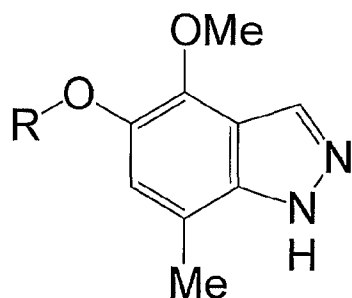
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

10 [75] 下記式で表される化合物



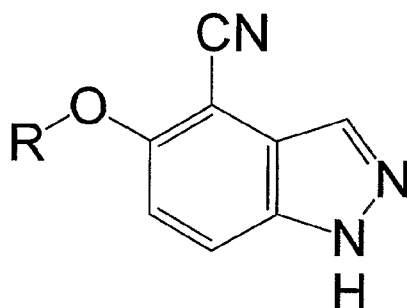
式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[76] 下記式で表される化合物



式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

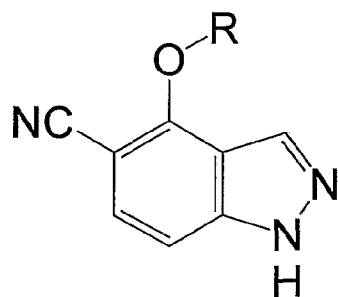
[77] 下記式で表される化合物



5

式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

[78] 下記式で表される化合物



10 式中のRは、上記表1、表2または表3に挙げたいずれかの基を表す。

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

15 参考例1

1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

1H-インダゾール-5-カルボニトリル (3.00 g, 20.1 mmol) の酢酸 (20 ml) 溶液中に、室温にて水 (20 ml) と濃硫酸 (20 ml) を加え、100℃で3時間加熱した。次に、反応液を氷中に注ぎ、析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより 1H-インダゾール-5-カルボン酸

5 (2.88 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 7.58 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J=8.6, 1.4$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=0.7$  Hz), 12.75 (1H, br s), 13.59 (1H, br s).

## 10 参考例 2

1H-インダゾール-5-イルメタノールの合成

(a) メチル 1H-インダゾール-5-カルボキシレートの合成

メチル 4-アミノ-3-メチルベンゾエート (2.00 g, 12.1 mmol) の酢酸 (80 ml) 溶液中に、室温にて亜硝酸ナトリウム (836 mg, 59.1 mmol) の水 (2 ml) 溶液を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出) で精製することにより、メチル 1H-イン

20 ダゾール-5-カルボキシレート (645 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 3.86 (3H, s), 7.61 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25 (1H, s), 8.48 (1H, br s), 13.41 (1H, br s).

## 25 (b) 1H-インダゾール-5-イルメタノールの合成

メチル 1H-インダゾール-5-カルボキシレート (825 mg, 4.68 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (580 mg, 14.1 mmol) のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液に加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (1



0 ml) と水 (10 ml) の混合物を加えた後に、濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、1 H-インダゾール-5-イルメタノール (260 mg, 38%) を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 4.55 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 5.14 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J=1.1, 8.4$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.46 (1H, s), 8.01 (1H, s), 12.97 (1H, br s).

参考例 3

- 10 5-(ブロモメチル)-1 H-インダゾール・臭酸塩の合成

1 H-インダゾール-5-イルメタノール (100 mg, 0.675 mmol) を、室温にて 48% 臭化水素水溶液 (2.0 ml) に加え、室温にて 15 時間攪拌した後に、50°C にて 5 時間攪拌した。次に、反応液を濾過して得られた固体を、減圧下にて乾燥することにより 5-(ブロモメチル)-1 H-イ

- 15 ンダゾール・臭酸塩 (156 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 4.86 (2H, s), 7.42 (1H, dd,  $J=8.6, 1.7$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=1.7$  Hz).

参考例 4

- 20 1 H-インダゾール-5-オール合成

(a) 5-メトキシ-1 H-インダゾールの合成

- 4-メトキシ-2-メチルアニリン (6.69 g, 48.8 mmol) の酢酸 (350 ml) 溶液中に亜硝酸ナトリウム (3.38 g, 49.0 mmol) の水 (8.1 ml) 溶液を、氷水浴中で 25°C 以下に保ちながら加え、室温にて終  
25 夜攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1 で溶出) で精製することにより、5-メトキシ-1 H-インダゾール (1.30 g, 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 3.76 (3H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 12.89 (1H, br s).

5 (b) 1H-インダゾール-5-オール合成

5-メトキシ-1H-インダゾール (1.24 g, 8.40 mmol) の塩化メチレン (84 ml) 溶液中に、0°Cにて三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (18.5 ml, 18.5 mmol) を加え、室温にて10時間攪拌した。次に、氷水浴中で反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=96/4で溶出) で精製することにより、1H-インダゾール-5-オール (877 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 6.88 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s).

参考例5

5-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

20 5-ブロモ-1H-インダゾール (790 mg, 4.01 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液中に、室温にて3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.84 ml, 9.21 mmol) とp-トルエンスルホン酸ピリジニウム (202 mg, 0.804 mmol) を加え、6時間還流した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で  
25 洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=93/7で溶出) で精製することにより、5-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (1.06 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.64-1.85 (3H, m),

2. 06–2. 17 (2H, m), 2. 48–2. 59 (1H, m), 3. 70–3. 78 (1H, m), 3. 99–4. 03 (1H, m), 5. 66 (1H, dd, J=8. 9, 2. 9 Hz), 7. 46 (1H, dd, J=9. 0, 1. 7 Hz), 7. 48–7. 52 (1H, m), 7. 87 (1H, d, J=1. 7, 0. 9 Hz), 7. 96 (1H, d, J=0. 6 Hz), 7. 84 (1H, s).

#### 実施例 1

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物の合成

#### 10 (a) N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (7. 11 g、37. 6 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (125 ml) 溶液中に、室温にて 5-アミノインダゾール (5. 00 g、37. 6 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11. 5 g、52. 6 mmol)、酢酸 (2. 15 ml、37. 6 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=100/1 で溶出) で精製することにより、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (8. 56 g, 74%) を得た。

融点: 174~176℃

(b) N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物の合成

25 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (3. 06 g、10. 0 mmol) のテトラヒドロフラン (31 ml) 溶液中に、室温にて 1N-塩酸/エーテル溶液 (25 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶することにより、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

・一水和物（2.86 g, 72%）を得た。

融点：257～259℃（分解）

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例2～実施例14の化合物を合成した。

#### 5 実施例2

N-〔1-（2-フェニルエチル）-4-ピペリジニル〕-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

融点：285～287℃（分解）

#### 実施例3

#### 10 N-（1-イソプロピル-4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-アミン

融点：140～141℃

#### 実施例4

N-（1-ベンゾイル-4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-アミン

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ; 1.32 (2H, m), 1.98 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.32 (1H, m), 5.22 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, m), 6.82 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.35-7.45 (5H, m), 7.73 (1H, d, br s), 12.58 (1H, br s).
- 20

#### 実施例5

N-〔4-（ジメチルアミノ）-1-ナフチル〕メチル}-1H-インダゾール-5-アミン

融点：143～144℃

#### 25 実施例6

N-〔（2-メトキシ-1-ナフチル）メチル〕-1H-インダゾール-5-アミン

融点：183～185℃

#### 実施例7

1-[(1H-インダゾール-5-イルアミノ)メチル]-2-ナフトール

融点: 142~144°C

#### 実施例8

N-(1H-インドール-3-イルメチル)-1H-インダゾール-5-アミン

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 4.13 (2H, s), 4.56 (2H, s), 6.80-6.86 (2H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, br s), 10.72 (1H, s), 12.53 (1H, br s).

10

#### 実施例9

N-(4-キノリニルメチル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 244~246°C (分解)

#### 実施例10

15 N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 1.53-1.56 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.64 (1H, m), 5.29 (1H, m), 6.75 (1H, br s), 6.86 (1H, dd,  $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.06-7.10 (4H, m), 7.27 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, br s), 12.58 (1H, br s).

20

#### 実施例11

N-シクロヘキシル-1H-インダゾール-5-アミン・一塩酸塩

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 1.19 (3H, m), 1.42 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.36 (1H, br), 3.62 (1H, br s), 7.47 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, s), 8.20 (1H, s), 11.07 (1H, br s), 13.39

(1H, br s).

#### 実施例 12

N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-アミン  
・トリフルオロ酢酸塩

5 融点：242～245℃（分解）

#### 実施例 13

N-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-ア  
ミン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.41-1.54 (2H, m), 2.  
10 18-2.23 (2H, m), 2.64-2.75 (4H, m), 3.23-3.  
27 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=8.4Hz), 6.66 (1H,  
s), 6.80 (1H, dd, J=8.8Hz), 7.68 (1H, dd, J=  
2.0, 8.8Hz), 7.25 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73  
(1H, s), 12.57 (1H, br s).

#### 15 実施例 14

エチル 3-(1H-インダゾール-5-イルアミノ)-8-アザビシクロ [3.  
2.1] オクタン-8-カルボキシレート

融点：158～159℃

#### 実施例 15

20 N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水  
和物の合成

(a) N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 1 (a) で得た N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-イン  
ダゾール-5-アミン (5.38 g、17.6 mmol) とエタノール (200  
25 ml) の混合物に、ギ酸アンモニウム (5.38 g)、10% Pd-C (1.0  
8 g) を加え、4 時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得ら  
れた残渣をクロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後にヘキサンを加え  
た。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(4-ピペ  
リジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (2.29 g、60%) を得た。

融点：212～214℃

(b) N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物の合成

N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (433 mg、  
5 2.00 mmol) のクロロホルム (4 ml) とメタノール (4 ml) の混合溶液中に、室温にて 1 N-塩酸/エーテル溶液 (5 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。析出した固体を濾取し、クロロホルムとメタノールの混合液から再結晶することにより、N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩・一水和物 (2.86 g, 72%) を得た。

10 融点：263～265℃ (分解)

実施例 16

N-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例 15 (a) で得た N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-  
15 -アミン (0.301 g, 1.39 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液中に、室温にて トリエチルアミン (0.39 ml, 2.80 mmol) を加えた後に、0℃にて塩化アセチル (0.12 g, 1.53 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。次に、反応液を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食  
20 塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をアセトンに懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン (0.216 g, 60%) を得た。

融点：193～195℃ (分解)

25 実施例 16 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 17～実施例 18 の化合物を合成した。

実施例 17

N-(1-プロピオニル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 0.99 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.13–1.31 (2H, m), 1.89–2.02 (2H, m), 2.32 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.86–2.76 (1H, m), 3.11–3.20 (1H, m), 3.40–3.51 (1H, m), 3.78–3.86 (1H, m), 4.21–4.29 (1H, m), 5.21 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, br s), 6.82 (1H, dd,  $J=2.1, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 12.59 (1H, br s).

#### 実施例18

10 N-[1-(シクロヘキシルカルボニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 1.09–1.40 (7H, m), 1.56–1.75 (5H, m), 1.89–2.04 (2H, m), 2.55–2.63 (1H, m), 2.73–2.83 (1H, m), 3.13–3.22 (1H, m), 3.41–3.52 (1H, m), 3.87–3.94 (1H, m), 4.22–4.29 (1H, m), 5.21 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, dd,  $J=2.0, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 12.59 (1H, br s).

#### 20 実施例19

N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミンの合成

実施例18で得たN-[1-(シクロヘキシルカルボニル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン (0.301 g, 0.92 mmol) の  
 25 テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (0.071 g, 1.88 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液を氷水浴で冷却し、水 (0.07 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.14 ml)、水 (0.21 ml) の順で加えて攪拌した後に、セライト濾過した。次に、濾液を1N-水酸化ナトリウム水



溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルに懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、N- [1- (シクロヘキシルメチル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール- 5- アミン (0. 121 g, 73%) を得た。

融点: 179~180°C

#### 実施例 20

N- [1- (メチルスルホニル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール- 5- アミンの合成

- 10 実施例 15 (a) で得た N- (4- ピペリジニル) - 1 H- インダゾール- 5- アミン (0. 300 g, 1. 39 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液中に、室温にてトリエチルアミン (0. 39 ml, 2. 80 mmol) を加えた後に、0°C にて塩化メタンサルホニル (0. 175 g, 1. 53 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。次に、
- 15 反応液を 1 N- 水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出) で精製することにより、N- [1- (メチルスルホニル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール- 5- アミン (0. 088 g,
- 20 22%) を得た。

融点: 219~220°C (分解)

実施例 20 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 21~実施例 22 の化合物を合成した。

#### 実施例 21

- 25 N- [1- (エチルスルホニル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール- 5- アミン

融点: 182~183°C

#### 実施例 22

N- [1- (フェニルスルホニル) - 4- ピペリジニル] - 1 H- インダゾール

—5—アミン

融点：132～136℃

### 実施例23

$N^3$ —ベンジル— $N^1$ —(1H—インダゾール—5—イル)— $N^3$ —メチル— $\beta$ —

#### 5 アラニンアミドの合成

(a) 3—クロロ— $N$ —(1H—インダゾール—5—イル) プロパンアミドの合成

5—アミノインダゾール (2.0 g, 15.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液中に、室温にてトリエチルアミン (1.6 ml, 30.0 mmol) を加えた後に、0℃にて塩化3—クロロプロピオニル (1.43 ml, 15.0 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。次に、反応液を減圧留去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に、固体を濾取し、減圧下にて乾燥させることにより、3—クロロ— $N$ —(1H—インダゾール—5—イル) プロパンアミド (1.49 g, 44%) を得た。

15 融点：158～160℃

(b)  $N^3$ —ベンジル— $N^1$ —(1H—インダゾール—5—イル)— $N^3$ —メチル— $\beta$ —アラニンアミドの合成

3—クロロ— $N$ —(1H—インダゾール—5—イル) プロパンアミド (1.10 g, 4.92 mmol) を室温にて $N$ —ベンジルメチルアミン (6.3 ml, 49.2 mmol) に加え、80℃にて1時間攪拌した。次に、反応液を0℃に冷却し、ヘキサンを加えて懸濁させた。析出した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製することにより、 $N^3$ —ベンジル— $N^1$ —(1H—インダゾール—5—イル)— $N^3$ —メチル— $\beta$ —アラニンアミド (1.30 g, 86%) を得た。

25 融点：140～141℃

### 実施例24

$N^3$ —ベンジル— $N^1$ —(1H—インダゾール—5—イル)— $\beta$ —アラニンアミドの合成

3—クロロ— $N$ —(1H—インダゾール—5—イル) プロパンアミド (1.7

0 g, 7.60 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液中に、  
 N-ベンジルアミン (4.0 ml, 36.5 mmol) を加え、80℃にて1時  
 間攪拌した。次に、反応液を0℃に冷却し、ヘキサンを加えて懸濁させた。析出  
 した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタ  
 5 ノール=20/1で溶出) で精製することにより、N<sup>3</sup>-ベンジル-N<sup>1</sup>-(1  
 H-インダゾール-5-イル)-β-アラニンアミド (1.00 g, 45%) を  
 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 3.95 (3H, s), 6.56 (1H,  
 d, J=16 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1  
 10 H, d, J=16 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz),  
 8.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 12.42 (1H, br s) .

実施例24の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例25～実施例26  
 の化合物を合成した。

#### 実施例25

15 N<sup>1</sup>-(1H-インダゾール-5-イル)-N<sup>3</sup>, N<sup>3</sup>-ジメチル-β-アラニン  
 アミド

融点: 152～153℃

#### 実施例26

N-(1H-インダゾール-5-イル)-3-(1-ピペリジニル)プロパンア  
 20 ミド

融点: 178～179℃

#### 実施例27

N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-メチルペンタンアミドの合成

5-アミノインダゾール (1.00 g, 7.51 mmol) のN, N-ジメチ  
 25 ルホルムアミド (15 ml) 溶液中に、4-メチル吉草酸 (960 mg, 8.2  
 6 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ  
 ミド・一塩酸塩 (1.72 g, 9.01 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾ  
 ール (1.12 g, 8.26 mmol) およびトリエチルアミン (1.7 ml,  
 12.0 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を0℃に冷却

し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出した。有機層を水、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をジエチルエーテルとメタノールの混合液に溶解させた後に、ヘキサンを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥する

- 5    ことにより、N-（1 H-インダゾール-5-イル）-4-メチルペンタンアミド（1.24 g, 71%）を得た。

融点：215～216℃（分解）

実施例27の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例28～実施例30の化合物を合成した。

10    実施例28

N-（1 H-インダゾール-5-イル）-3-メトキシプロパンアミド

融点：173～174℃

実施例29

4, 4, 4-トリフルオロ-N-（1 H-インダゾール-5-イル）ブタンアミド

15    ド

融点：243～244℃（分解）

実施例30

3-（ベンジルオキシ）-N-（1 H-インダゾール-5-イル）プロパンアミド

20    融点：167～169℃

実施例31

N<sup>1</sup>-ベンジル-N<sup>3</sup>-（1 H-インダゾール-5-イル）-N<sup>1</sup>-メチル-1, 3-プロパンジアミンの合成

- 25    N<sup>3</sup>-ベンジル-N<sup>1</sup>-（1 H-インダゾール-5-イル）-N<sup>3</sup>-メチル-β-アラニンアミド（200 mg, 0.973 mmol）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液に、0℃にて水素化リチウムアルミニウム（107 mg, 2.60 mmol）を加え、1時間半還流した。次に、反応液を0℃に冷却し、テトラヒドロフラン（10 ml）と水（10 ml）の混合物を加えた後に、濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムで希釈し、1 N-水酸化ナトリウム

水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1で溶出）で精製することにより、N<sup>1</sup>-ベンジル-N<sup>3</sup>-(1H-インダゾール-5-イル)-1,3-プロパンジ  
 5 アミン（138mg, 72%）を得た。

融点：112～114℃

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例32の化合物を合成した。

#### 実施例32

10 N<sup>1</sup>-ベンジル-N<sup>3</sup>-(1H-インダゾール-5-イル)-1,3-プロパンジ  
 ジアミン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.88 (2H, dq, J=6.5, 6.5 Hz), 2.82 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.24 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.82 (2H, s), 6.77-6.85 (2H, m), 7.  
 15 23-7.35 (7H, m), 7.88 (1H, br s).

#### 実施例33

3-ヒドロキシ-N-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミドの合成  
 3-(ベンジルオキシ)-N-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド (500mg, 1.69mmol) のメタノール (100ml) 溶液に、  
 20 N-塩酸 (4ml)、10% Pd-C (70mg) を加え、常温常圧にて接触還元を行なった。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、クロロホルムとメタノールの混合液に溶解させた後、ヘキサンを加えた。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、3-ヒドロキシ-N-(1H-インダゾール-5-イル)プロパンアミド (201mg, 58%) を得た。  
 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 2.47 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.71 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.7, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.94 (1H, br s).

#### 実施例34

4- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -4-オキソブタン酸の合成  
 5-アミノインダゾール (1.0 g, 7.51 mmol) のアセトン (60  
 ml) 溶液に、室温にて無水フタル酸 (827 mg, 8.26 mmol) を加え、  
 4時間還流した。析出した固体を濾取し、減圧下にて乾燥することにより、4-  
 5 (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -4-オキソブタン酸 (1.79 g,  
 100%) を得た。

融点: 218~220°C (分解)

### 実施例35

N<sup>2</sup>-ベンジル-N<sup>1</sup>- (1H-インダゾール-5-イル) -N<sup>2</sup>-メチルグリシ  
 10 ンアミドの合成

(a) 2-クロロ-N- (1H-インダゾール-5-イル) アセトアミドの合  
 成

5-アミノインダゾール (5.0 g, 37.5 mmol) のテトラヒドロフラン  
 ン (100 ml) 溶液中に、室温にて塩化クロロアセチル (3.14 ml, 39.  
 15 4 mmol) を加えた後に、0°Cにてトリエチルアミン (5.76 ml, 41.  
 3 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を加え、0°Cにて30分間  
 攪拌した。次に、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液、続いて水を加えた後に、  
 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留  
 去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に濾過した。濾取し  
 20 た固体のテトラヒドロフラン (25 ml) とメタノール (25 ml) との混合溶  
 液中に、0°Cにて2N-水酸化リチウム水溶液 (9.3 ml) を加え、室温にて  
 30分間攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層  
 を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留  
 去することにより、2-クロロ-N- (1H-インダゾール-5-イル) アセト  
 25 アミド (1.90 g, 46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 4.25 (2H, s), 7.41 (1H,  
 d, J=9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.03  
 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.29 (1H, s), 13.0  
 1 (1H, br s).

(b)  $N^2$ -ベンジル- $N^1$ -(1H-インダゾール-5-イル)- $N^2$ -メチルグリシンアミドの合成

2-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)アセトアミド (300 mg, 1.43 mmol) を室温にてN-ベンジルメチルアミン (1 ml) に加え、80℃にて30分間攪拌した。次に、反応液に酢酸エチルを加えて懸濁させた。析出した固体を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1で溶出) で精製することにより、 $N^2$ -ベンジル- $N^1$ -(1H-インダゾール-5-イル)- $N^2$ -メチルグリシンアミド (163 mg, 39%) を得た。

10 融点: 159~160℃

実施例35の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例36~実施例37の化合物を合成した。

#### 実施例36

$N^2$ -ベンジル- $N^1$ -(1H-インダゾール-5-イル)グリシンアミド

15 融点: 256~258℃ (分解)

#### 実施例37

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(1-ピペリジニル)アセトアミド

融点: 189~190℃

#### 20 実施例38

4-[ベンジル(メチル)アミノ]-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミドの合成

(a) 4-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミドの合成

25 5-アミノインダゾール (1.00 g, 7.51 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液中に、室温にてトリエチルアミン (2.1 ml, 15 mmol) を加えた後に、0℃にて塩化4-クロロブチリル (1.16 g, 8.26 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加え、0℃にて1時間攪拌した。次に、反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、エタノールに懸濁させて攪拌した後に濾過した。濾取した固体を減圧下にて乾燥させることにより、4-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミド(572mg、32%)を得た。

5 融点：160～161℃

(b) 4-[ベンジル(メチル)アミノ]-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミドの合成

4-クロロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミド(300mg、1.26mmol)を室温にてN-ベンジルメチルアミン(1ml)に加え、80℃にて1時間攪拌した。次に、反応液にヘキサンを加えて懸濁させた。上澄み液を除去して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1で溶出)で精製することにより、4-[ベンジル(メチル)アミノ]-N-(1H-インダゾール-5-イル)ブタンアミド(134mg、33%)を得た。

15 融点：115～117℃

実施例39

N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

(a) 2,2,2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)アセトアミドの合成

20 5-アミノインダゾール(5.00g、37.6mmol)のピリジン(188ml)溶液中に、0℃にて無水トリフルオロ酢酸(13.3ml、94.2mmol)を滴下し、0℃にて1.5時間続いて室温にて2.5時間攪拌した。次に、反応液を濃縮して得られた残渣を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、2,2,2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)アセトアミド(8.37g、97%)を得た。

融点：249～250℃(分解)

(b) 2,2,2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル)-N-メチルアセトアミドの合成



2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミド (688 mg, 3.00 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液中に、室温にて炭酸カリウム (415 mg, 3.00 mmol) とヨウ化メチル (0.20 ml, 3.21 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。

- 5 次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1で溶出) で精製することにより、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) -N-メチルアセトアミド (466 mg, 64%) を得た。

10 融点: 172~174°C

(c) N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンの合成

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(1H-インダゾール-5-イル) -N-メチルアセトアミド (3.80 g, 15.6 mmol) のメタノール (95 ml) と水 (16 ml) の混合溶液中に、室温にて炭酸カリウム (8.64 g, 62.5 mmol) を加え、1.5時間還流した。

- 15 次に、反応液を濃縮して得られた残渣を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、N-メチル-1H-インダゾール-5-アミン (2.30 g, 100%) を得た。

融点: 144~146°C

- 20 実施例1(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例40の化合物を合成した。ただし、実施例39で得たN-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いた。

実施例40

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -N-メチル-1H-インダゾール-5-アミン

25

融点: 152~154°C

実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例41の化合物を合成した。ただし、実施例40で得られたN-(1-ベンジル-4-ピペリジニル) -N-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いた。

## 実施例 4 1

N-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 175~177℃

## 実施例 4 2

## 5 5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾールの合成

(a) tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-1-ピペリジニルカルボキシレート

- 1H-インダゾール-5-オール (134 mg, 0.999 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 懸濁液中に、室温にて tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1-ピペリジニルカルボキシレート (201 mg, 0.999 mmol) と
- トリフェニルホスフィン (262 mg, 0.999 mmol) を加えた後に、0℃にてアゾジカルボン酸ジエチル (0.46 ml, 1.01 mmol) を加え、0℃にて30分間、続いて室温にて4時間攪拌した。次に、反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3で溶出) で精製することにより、tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-1-ピペリジニルカルボキシレート (77 mg, 24%) を得た。
- 15

- $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.42 (9H, s), 1.47-1.57 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 4.49 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 12.89 (1H, br s).
- 20

(b) 5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾールの合成

- tert-ブチル 4-(1H-インダゾール-5-イルオキシ)-1-ピペリジニルカルボキシレート (70 mg, 0.221 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (0.20 ml, 2.60 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液の溶媒を減圧留去して得られた残渣を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を
- 25

飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、5-(4-ピペリジニルオキシ)-1H-インダゾール(25mg、52%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.49-1.59 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 4.37-4.42 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.91 (1H, s), 12.90 (1H, br s).

10 実施例42(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例43～実施例44の化合物を合成した。

#### 実施例43

5-{[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]オキシ}-1H-インダゾール

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.76 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.39 (2H, m), 4.50 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8 Hz), 12.91 (1H, br s).

20 実施例44

5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-1H-インダゾール

融点: 151~152°C

#### 実施例45

5-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-インダゾール

25 の合成

1H-インダゾール-5-カルボン酸(400mg, 2.47mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液中に、1-ベンジルピペラジン(435mg, 2.47mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩(565mg, 2.96mmol)、ヒドロキシ

ベンゾトリアゾール (367 mg, 2.72 mmol) およびトリエチルアミン (0.56 ml, 3.95 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を10%硫酸水素カリウム水溶液を加えた後に、クロロホルムで抽出した。水層に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、さらにクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製することにより、5-[ (4-ベンジル-1-ピペラジニル) カルボニル] -1H-インダゾール (624 mg, 79%) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ; 2.38 (4H, br), 3.50 (6H, br), 7.20-7.35 (5H, m), 7.05 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, br s), 8.13 (1H, br s), 13.23 (1H, br s).

15 実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例46の化合物を合成した。ただし、実施例45で得られた5-[ (4-ベンジル-1-ピペラジニル) カルボニル] -1H-インダゾールを原料に用いた。

#### 実施例46

5-(1-ピペラジニルカルボニル)-1H-インダゾール

20 融点: 190~191°C

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例47の化合物を合成した。ただし、実施例45で得られた5-[ (4-ベンジル-1-ピペラジニル) カルボニル] -1H-インダゾールを原料に用いた。

#### 実施例47

25 5-[ (4-ベンジル-1-ピペラジニル) メチル] -1H-インダゾール

融点: 147~149°C

#### 実施例48

1-ベンジル-N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミドの合成

1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸 (4.85 g, 22.1 mmol) に塩化チオニル (10.5 ml) を加え、2時間還流した。反応液を減圧留去して得られた残渣の塩化メチレン (65 ml) 溶液に、0℃にて5-アミノインダゾール (4.41 g, 33.2 mmol)、トリエチルアミン (1.8 ml)、  
 5 ピリジン (30 ml) および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えた後に、室温にて3時間攪拌した。次に、反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製すること  
 10 により、1-ベンジル-N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミド (2.2 g, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.58-1.80 (4H, m), 1.94 (2H, br), 2.31 (1H, br), 2.86 (2H, br), 3.45 (2H, s), 7.24-7.27 (5H, m), 7.39 (1H, d,  $J$   
 15 =9.2 Hz), 7.44 (1H, d,  $J$ =9.2 Hz), 7.97 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.92 (1H, s), 12.93 (1H, br s) .

実施例15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例49の化合物を合成した。ただし、実施例48で得られた1-ベンジル-N-(1H-イン  
 20 ダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミドを原料に用いた。

#### 実施例49

N-(1H-インダゾール-5-イル)-4-ピペリジンカルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.40-1.75 (4H, m), 2.30-2.55 (3H, m), 2.97 (2H, d,  $J$ =12.3 Hz), 7.  
 25 40 (1H, dd,  $J$ =1.7, 8.8 Hz), 7.44 (1H, d,  $J$ =8.8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.78 (1H, s), 12.94 (1H, br s) .

#### 実施例50

N-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペ

## リジンカルボキサミドの合成

- 1 — (メチルスルホニル) — 4 — ピペリジンカルボン酸 (500mg, 2.41mmol) の塩化メチレン (7ml) 溶液に、触媒量のN, N-ジメチルホルムアミドと二塩化オキサリル (0.367g, 2.89mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液を加え、室温にて3時間半攪拌した。反応液を減圧留去して得た残渣の塩化メチレン (5ml) 溶液を、0℃にて5-アミノインダゾール (322mg, 2.42mmol) およびトリエチルアミン (0.67ml, 4.8mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液に加えた後に、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、有機溶媒を減圧留去した。析出した固体を濾取し、さらにメタノールに懸濁して、50℃にて攪拌した後に濾過し、濾取した固体を減圧下にて乾燥させることにより、N- (1H-インダゾール-5-イル) — 1 — (メチルスルホニル) — 4 — ピペリジンカルボキサミド (670mg, 86%) を得た。

融点：291～293℃ (分解)

- 15 実施例50の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例51の化合物を合成した。

## 実施例51

N- (1H-インダゾール-5-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド

- 20 融点：286～288℃ (分解)

実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例52の化合物を合成した。ただし、実施例48で得た1-ベンジル-N- (1H-インダゾール-5-イル) — 4 — ピペリジンカルボキサミドを原料に用いて合成した。

## 実施例52

- 25 5- [ (1-ベンジル-4-ピペリジニル) メチル] — 1H-インダゾール-5-アミン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.13-1.30 (2H, m) , 1.57 (1H, br) , 1.75 (2H, br) , 1.88 (2H, br) , 2.80 (2H, br) , 2.87 (2H, dd, J=6.1, 6.1Hz) ,

3. 42 (2H, s), 5. 33 (1H, dd, J=6. 1, 6. 1 Hz),  
6. 57 (1H, br s), 6. 82 (1H, dd, J=2. 2, 9. 0  
Hz), 7. 17-7. 40 (6H, m), 7. 71 (1H, s), 12. 5  
5 (1H, br s).

- 5 実施例15 (a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例53の化合物を合成した。ただし、実施例52で得た5-[ (1-ベンジル-4-ピペリジニル) メチル] -1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例53

N-(4-ピペリジニルメチル)-1H-インダゾール-5-アミン

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 0. 95-1. 15 (2H, m), 1.  
55-1. 72 (2H, m), 2. 35-2. 55 (2H, m), 2. 85  
(2H, d, J=5. 9 Hz), 2. 94 (2H, d, J=12. 1 Hz),  
3. 16 (1H, s), 5. 33 (1H, t, J=5. 9 Hz), 6. 57  
(1H, d, J=2. 0 Hz), 6. 82 (1H, dd, J=2. 0, 9. 0  
15 Hz), 7. 24 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 72 (1H, s), 1  
2. 56 (1H, br s).

- 実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例54の化合物を合  
成した。ただし、実施例50で得たN-(1H-インダゾール-5-イル)-1  
-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミドを原料に用いて合成し  
20 た。

#### 実施例54

N-{ [1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] メチル} -1H-イン  
ダゾール-5-アミン

融点: 262~263°C (分解)

- 25 実施例31の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例55の化合物を合  
成した。ただし、実施例51で得たN-(1H-インダゾール-5-イル) テト  
ラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

#### 実施例55

N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-

5-アミン

融点：293～294℃（分解）

実施例45の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例56～実施例57の化合物を合成した。

#### 5 実施例56

N-（1-ベンジル-4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：240～242℃（分解）

実施例57

#### 10 N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：285～286℃

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>） δ； 1.58（2H， d d d d， J=4.3， 11.9， 11.9， 11.9 Hz）， 1.72-1.82（2H， m）， 3.38（2H， d d d， J=2.0， 11.9， 11.9 Hz）， 3.80-3.93（2H， m）， 3.9-4.10（1H， m）， 7.55（1H， d， J=8.8 Hz）， 7.84（1H， d d， J=1.7， 8.8 Hz）， 8.30（1H， s）， 8.32（1H， s）， 13.26（1H， s）。

実施例15（a）の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例58の化合物を合成した。ただし、実施例56で得たN-（1-ベンジル-4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例58

N-（4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点：273～275℃（分解）

25 実施例20の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例59の化合物を合成した。ただし、実施例58で得たN-（4-ピペリジニル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いて合成した。

実施例59

N-〔1-（メチルスルホニル）-4-ピペリジニル〕-1H-インダゾール-



## 5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.63 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.95 (1H, m), 7.57 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20  
5 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 13.26 (1H, s).

実施例27の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例60～実施例61の化合物を合成した。

## 実施例60

10 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミド

融点: 195～197℃

## 実施例61

15 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニリデン)-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミド

融点: 169～172℃

実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例62の化合物を合成した。ただし、実施例60で得た2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-N-(1H-インダゾール-5-イル) アセトアミドを原料に用いて合成  
20 した。

## 実施例62

N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-(4-ピペリジニル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.08 (2H, m), 1.56 (2  
25 H, m), 1.82 (1H, m), 2.18 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.42 (2H, m), 2.86 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.84  $\tau$  (1H, s), 12.95 (1H, s).

実施例 19 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 63 の化合物を合成した。ただし、実施例 60 で得た 2- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -N- (1H-インダゾール-5-イル) アセトアミドを原料に用いて合成した。

#### 実施例 63

- 5 N- [2- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) エチル] -1H-インダゾール-5-アミン

融点: 117~118°C

- 実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 64 の化合物を合成した。ただし、実施例 63 で得た N- [2- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) エチル] -1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例 64

N- [2- (4-ピペリジニル) エチル] -1H-インダゾール-5-アミン

融点: 184~186°C (分解)

#### 実施例 65

- 15 N- (1H-インダゾール-5-イルメチル) -4-ピペリジンカルボキサミドの合成

(a) 1- (1H-インダゾール-5-イル) メタンアミンの合成

- 1H-インダゾール-5-カルボニトリル (100mg, 0.699 mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液を、室温にて水素化リチウムアルミニウム (53mg, 1.40 mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液に加え、2時間還流した。次に、反応液に水 (0.053ml)、2N-水酸化リチウム水溶液 (0.106ml)、水 (0.212ml) の順で加えて攪拌した後に、濾過した。溶媒を減圧留去し、減圧下にて乾燥することにより 1- (1H-インダゾール-5-イル) メタンアミン (97mg, 94%) を得た。

- 25 (b) tert-ブチル 4 { [ (1H-インダゾール-5-イルメチル) アミノ] カルボニル } -1-ピペリジンカルボキシレート

1- (1H-インダゾール-5-イル) メタンアミン (291mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (8ml) 溶液中に、1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ピペリジンカルボン酸 (507mg, 2.21 mmol)、1-エ

- チルー 3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (578 mg、3.02 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (229 mg、2.21 mmol) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。次に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を
- 5 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1 で溶出) で精製した。得られた固体のメタノール (1 ml) およびテトラヒドロフラン (1 ml) の混合溶液中に 2 N-水酸化リチウム水溶液 (0.68 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
- 10 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出) で精製することにより、tert-ブチル 4 { [ (1H-インダゾール-5-イルメチル) アミノ] カルボニル } -1-ピペリジンカルボキシレート (179 mg) を得た。
- 15 (c) N- (1H-インダゾール-5-イルメチル) -4-ピペリジンカルボキサミドの合成
- tert-ブチル 4 { [ (1H-インダゾール-5-イルメチル) アミノ] カルボニル } -1-ピペリジンカルボキシレート (160 mg、0.446 mmol) に、4 N-塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) を加え、室温にて 2
- 20 時間攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶液から再結晶することにより、N- (1H-インダゾール-5-イルメチル) -4-ピペリジンカルボキサミド (10 mg、9%) を得た。
- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1.42 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.42 (2H, m), 3.46 (2H, m), 4.30 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.55 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.23 (1H, t, J=5.9 Hz), 13.00 (1H, s).

## 実施例 6 6

5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1H-インダゾールの合成

(a) 5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾールの合成

- 5 参考例 5 で得た 5-ブロモ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (250 mg、0.889 mmol) のトルエン (12 ml) 溶液中に、室温にて 1-ベンジルピペラジン (0.24 ml、1.35 mmol) と tert-ブトキシナトリウム (128 mg、1.33 mmol) を加えて脱気した後に、ビス (トリ-オ-トリルホスフィン) -パラジウム
- 10 (II) ジクロライド (70 mg、0.0891 mmol) を加え、75℃にて 3 時間半攪拌した。次に、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=5/2 で溶出) で精製することにより、5- (4-ベンジル-1-ピ
- 15 ペラジニル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (183 mg、55%) を得た。

(b) 5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1H-インダゾールの合成

- 5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-1H-インダゾール (100 mg、0.266 mmol) のテトラ
- 20 ヒドロフラン (1.3 ml) 溶液中に、室温にて酢酸 (2.6 ml) と水 (0.7 ml) を加え、80℃にて 7 時間攪拌した。次に、反応液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5 で展
- 25 開) で精製することにより、5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1H-インダゾール (37 mg、47%) を得た。

融点: 196~198℃ (分解)

実施例 6 6 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 6 7 の化合物を合成した。

## 実施例 67

5- (4-モルホリニル) -1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 3.02-3.05 (4H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 7.08 (1H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=9.2, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 12.80 (1H, br s).

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 68 の化合物を合成した。ただし、実施例 66 で得た 5- (4-ベンジル-1-ピペラジニル) -1H-インダゾールを原料に用いて合成した。

## 10 実施例 68

5- (1-ピペラジニル) -1H-インダゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 2.85-2.86 (2H, m), 2.95-2.98 (2H, m), 3.06 (1H, m), 7.05 (1H, br s), 7.14-7.16 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 12.79 (1H, br s).

## 実施例 69

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) -N, N-ジメチルベンズアミドの合成

2- (1H-インダゾール-5-イルアミノ) 安息香酸 (80 mg、0.316 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液中に、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (73 mg、0.379 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (58 mg、0.379 mmol) および 40%-ジメチルアミン水溶液 (107 mg、0.948 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。次に、反応液に 5%-炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチルとトルエンの混合溶媒で抽出した。有機層を 5%-炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて 5%-食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=1/1/0.05 で溶出) で精製することにより、2- (1H-インダゾール-5-イルアミ

ノ) -N, N-ジメチルベンズアミド (59mg, 67%) を得た。

融点: 234~235°C (分解)

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例70~実施例73の化合物を合成した。ただし、1H-インダゾール-4-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例70

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-4-アミン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.45-1.57 (2H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.49 (2H, s), 5.90 (1H, d, J=8.1Hz), 6.05 (1H, d, J=7.9Hz), 6.62 (1H, d, J=7.9Hz), 7.03 (1H, t, J=7.9Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 8.18 (1H, br), 12.64 (1H, b).

#### 15 実施例71

N-[1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-4-アミン

融点: 196~198°C (分解)

#### 実施例72

20 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-4-アミン・二塩酸塩

融点: 257~260°C (分解)

#### 実施例73

25 N-[1-(2-フェネチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-4-アミン・二メタンスルホン酸塩

融点: 213~215°C (分解)

実施例15の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例74~実施例75の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-4-アミンを原料に用いて合成した。

## 実施例 7 4

N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-4-アミン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 1.57-1.69 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.23-3.31 (2H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 6.10 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.12 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=7.5, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 12.7 (1H, b).

## 実施例 7 5

10 N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-4-アミン・二塩酸塩

融点: 270~271°C

実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 7 6~実施例 7 7 の化合物を合成した。ただし、1H-インダゾール-6-アミンを原料に用いて合成した。

15 実施例 7 6

N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-6-アミン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 1.35-1.47 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.48 (2H, s), 5.66 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.34 (1H, br), 6.52 (1H, dd,  $J=1.8, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.21-7.34 (5H, m), 7.36 (1H, dd,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 12.26 (1H, br).

## 実施例 7 7

25 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-6-アミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ; 1.88-2.19 (4H, m), 2.95-3.43 (4H, m), 3.55-3.86 (1H, m), 4.26-4.35 (2H, m), 6.80-7.10 (2H, m), 7.44-7.4

8 (3H, m), 7.58–7.68 (3H, m), 8.06–8.09 (1H, m), 11.0 (1H, br).

実施例15の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例78～実施例79の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例78

N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-アミン

融点：196～197℃(分解)

#### 実施例79

10 N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-6-アミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.74–1.88 (2H, m), 2.05–2.13 (2H, m), 2.89–3.02 (2H, m), 3.28–3.36 (2H, m), 3.65–3.74 (1H, m), 6.93 (1H, br), 7.05 (1H, br), 7.68 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ),  
15 7.95 (1H, s), 8.90 (1H, br), 9.10 (1H, br), 13.30 (1H, br).

実施例1の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例80～実施例82の化合物を合成した。ただし、1-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

20 実施例80

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン

融点：116～117℃

#### 実施例81

25 1-メチル-N-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-1H-インダゾール-5-アミン

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.31–1.41 (2H, m), 1.



9.2-1.98 (2H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.48-2.53 (2H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.91 (3H, s), 5.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J=9.0, 1.8 Hz), 7.14-7.29 (5H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.68 (1H, s).

#### 実施例 82

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

10 N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 2.12 (4H, m), 2.71-3.66 (5H, m), 4.05 (3H, s), 4.05-4.41 (2H, m), 7.43-7.57 (5H, m), 7.67-7.79 (2H, m), 8.13 (1H, s), 10.87 (1H, br s).

実施例 15 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 83～実施例 84 の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例 83

20 1-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン

融点: 111～113℃

#### 実施例 84

1-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 1.92-2.12 (4H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.71 (1H, m), 7.44 (1H, br s), 7.67-7.69 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.68 (1H, m), 9.13 (1H, m).

実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 8 5 ～実施例 8 6 の化合物を合成した。ただし、2-メチル-2H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例 8 5

- 5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン

融点：108～110℃

#### 実施例 8 6

- 10 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 2.12 (4H, m) , 2.93-3.65 (5H, m) , 4.17 (3H, s) , 4.17-4.41 (2H, m) , 7.24-7.28 (1H, m) , 7.43-7.56 (5H, m) , 7.69-7.73 (2H, m) , 8.44 (1H, s) , 10.84 (1H, br s) .

15

実施例 1 5 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 8 7 ～実施例 8 8 の化合物を合成した。ただし、N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -2-メチル-2H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例 8 7

- 20 2-メチル-N- (4-ピペリジニル) -2H-インダゾール-5-アミン

融点：144～147℃

#### 実施例 8 8

2-メチル-N- (4-ピペリジニル) -2H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.95-2.26 (4H, m) , 2.86-2.90 (2H, m) , 3.32-3.36 (2H, m) , 3.71 (1H, m) , 4.18 (3H, s) , 7.30-7.33 (1H, m) , 7.73-7.86 (1H, m) , 8.48 (1H, s) , 8.89 (1H, m) , 9.20 (1H, m) .

実施例 1 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 89～実施例 91 の化合物を合成した。ただし、3-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例 89

- 5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -3-メチル-1H-インダゾール-5-アミン

融点：160～162℃

#### 実施例 90

- 10 3-メチル-N- [1- (2-フェニルエチル) -4-ピペリジニル] -1H-インダゾール-5-アミン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.31-1.41 (2H, m) , 1.92-1.95 (2H, m) , 2.08-2.14 (2H, m) , 2.36 (3H, s) , 2.48-2.53 (2H, m) , 2.70-2.75 (2H, m) , 2.88-2.92 (2H, m) , 3.16 (1H, m) , 5.06 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) , 6.58 (1H, s) , 6.78 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ) , 7.15-7.29 (6H, m) , 12.11 (1H, br s) .

15

#### 実施例 91

- 20 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -3-メチル-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 2.13 (4H, m) , 2.49 (3H, s) , 2.92 (2H, m) , 3.27-3.86 (3H, m) , 4.23-4.41 (2H, m) , 7.43-7.81 (9H, m) , 10.86 (1H, br s) .

- 25 実施例 15 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 92～実施例 93 の化合物を合成した。ただし、N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -3-メチル-1H-インダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例 92

3-メチル-N- (4-ピペリジニル) -1H-インダゾール-5-アミン

融点：175～177℃

実施例93

3-メチル-N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-アミン・二塩酸塩

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ; 1.92-2.03 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.70-2.95 (2H, m), 3.33-3.88 (3H, m), 7.41-7.85 (3H, m), 8.86-8.92 (1H, m), 9.19 (1H, m).

- 10 実施例1(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例94の化合物を合成した。ただし、1H-ベンズイミダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例94

N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ; 1.36-1.39 (2H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.76-2.80 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.46 (2H, s), 5.21 (1H, br s), 6.53-6.59 (2H, m), 7.23-7.34 (6H, m), 7.84 (1H, br s), 11.81 (1H, br s).

- 20 実施例15(a)の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例95の化合物を合成した。ただし、N-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

実施例95

N-(4-ピペリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ; 1.14-1.27 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.29 (1H, m), 5.15 (1H, br s), 6.53-6.66 (2H, m), 7.26 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, br s), 11.81 (1H, br s).

実施例 1 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 9 6 の化合物を合成した。ただし、1, 2-ベンズイソオキサゾール-5-アミンを原料に用いて合成した。

#### 実施例 9 6

- 5 N- (1-ベンジル-4-ピペリジニル) -1, 2-ベンズイソオキサゾール-5-アミン

融点: 89~90°C

- 実施例 1 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 9 7 の化合物を合成した。ただし、5-アミノ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを原料に用いて合成した。

#### 実施例 9 7

5- [ (1-ベンジル-4-ピペリジニル) アミノ] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1. 32 (2H, m) , 1. 84 (2H, m) , 2. 02 (2H, m) , 2. 74 (2H, m) , 3. 06 (1H, m) , 3. 44 (2H, s) , 4. 94 (1H, d, J=8. 6 Hz) , 6. 20 (1H, d, J=8. 1 Hz) , 6. 20 (1H, s) , 6. 59 (1H, d, J=8. 1 Hz) , 7. 25 (5H, m) , 10. 03 (1H, s) , 10. 17 (1H, s) .

- 20 実施例 1 5 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 9 8 の化合物を合成した。ただし、5- [ (1-ベンジル-4-ピペリジニル) アミノ] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを原料に用いて合成し。

#### 実施例 9 8

- 25 5- (4-ピペリジニルアミノ) -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 1. 14 (2H, m) , 1. 80 (2H, m) , 2. 48 (2H, m) , 2. 89 (2H, m) , 3. 11 (1H, br s) , 4. 92 (1H, d, J=7. 9 Hz) , 6. 20 (1H, d, J=8. 1 Hz) , 6. 20 (1H, s) , 6. 59 (1H, d, J=8. 1 Hz) ,

10.03 (1H, s), 10.17 (1H, s).

#### 実施例 99

N-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

- 5 実施例 58 で得た N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (40.0 mg, 0.164 mmol) のメタノール (1.2 ml) 溶液に酢酸 (0.048 ml) を添加し、室温で 30 分間保温した。この溶液にプロピオンアルデヒド (48.0 mg, 0.826 mmol) を加え室温でさらに 2 時間保温した。次にシアノ水素化ほう素ナトリウム (51.5 mg, 0.820 mmol) のメタノール (3.0 ml) 溶液を滴下し、さらに室温で 18 時間保温撹拌した。反応液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加えて室温で保温撹拌した後、濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20/1/0.1 で溶出) で精製することにより、N-(1-プロピルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (31 mg, 46%) を得た。
- 15 MS : m/z = 287 (M+1)

実施例 99 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 100～実施例 114 の化合物を合成した。

#### 実施例 100

- 20 N-(1-ブチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
- MS : m/z = 301 (M+1)

#### 実施例 101

- N-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
- 25 MS : m/z = 301 (M+1)

#### 実施例 102

N-(1-イソペンチルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 315$  (M+1)

実施例 103

N- [1- (3, 3-ジメチルブチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

5 MS :  $m/z = 329$  (M+1)

実施例 104

N- (1-シクロブチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 299$  (M+1)

10 実施例 105

N- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 313$  (M+1)

実施例 106

15 N- (1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 327$  (M+1)

実施例 107

N- (1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピペリジン-4-イル) -1

20 H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 329$  (M+1)

実施例 108

N- (1'-メチル-1, 4'-ビピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS :  $m/z = 342$  (M+1)

実施例 109

N- (1-シクロヘプチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 341$  (M+1)

## 実施例 110

N- [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 299 (M+1)

## 5 実施例 111

N- [1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 341 (M+1)

## 実施例 112

10 N- [1- (2-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 349 (M+1)

## 実施例 113

15 N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.53-1.65 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.73-2.81 (2H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 7.55 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=8.8$ , 1.5 Hz), 8.20 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.32 (1H, s), 13.25 (1H, br).

## 実施例 114

N- (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 0.97 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.47-1.59 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.69 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.76-2.83 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 7.55 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=8.9$ , 1.7 Hz)



z), 8.20 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.31 (1H, s), 13.25 (1H, br).

#### 実施例 115

#### 5 N-[1-(ブテ-2-エニル) ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

実施例 58 で得た N-(4-ピペリジニル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (40.0 mg, 0.164 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.2 ml) 溶液に炭酸カリウム (55.0 mg, 0.398 mmol) と 1-クロロ-2-ブテン (17.8 mg, 0.197 mmol) を加え室温で  
 10 20 時間保温攪拌した。反応液をろ過した後、濾液を濃縮乾固して得られた粗生成物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 20/1/0.1 で溶出) で精製することにより、N-[1-(ブテ-2-エニル) ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (26 mg, 54%) を得た。

15 MS : m/z = 299 (M+1)

実施例 115 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 116 ~ 実施例 134 の化合物を合成した。

#### 実施例 116

#### 20 N-[1-(3-メチルブテ-2-エニル) ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 313 (M+1)

#### 実施例 117

#### N-(1-プロピ-2-イニルピペリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

25 MS : m/z = 283 (M+1)

#### 実施例 118

#### N-[1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 289 (M+1)

## 実施例 1 1 9

N- [1- (2-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 303$  (M+1)

## 5 実施例 1 2 0

N- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 317$  (M+1)

## 実施例 1 2 1

- 10 N- [1- (3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 303$  (M+1)

## 実施例 1 2 2

- 15 N- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

MS :  $m/z = 303$  (M+1)

## 実施例 1 2 3

N- {1- [2- (2-メトキシエトキシ) エチル] ピペリジン-4-イル} -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

- 20 MS :  $m/z = 347$  (M+1)

## 実施例 1 2 4

N- [1- (2-フェノキシエチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 365$  (M+1)

## 25 実施例 1 2 5

N- [1- (2-フルオロエチル) ピペリジン-4-イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 291$  (M+1)

## 実施例 1 2 6

N- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-  
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 327 (M+1)

実施例 127

5 N- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-4-イル] -1 H-  
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 341 (M+1)

実施例 128

10 N- [1- (シアノメチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-インダゾール-5-  
カルボキサミド

MS : m/z = 284 (M+1)

実施例 129

N- [1- (2-シアノエチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-インダゾール-  
5-カルボキサミド

15 MS : m/z = 298 (M+1)

実施例 130

N- [1- (2-アミノ-2-オキシエチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-  
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 302 (M+1)

20 実施例 131

N- [1- (2-オキシプロピル) ピペリジン-4-イル] -1 H-インダゾール-  
5-カルボキサミド

MS : m/z = 301 (M+1)

実施例 132

25 N- {1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] ピペリジン-4-イル} -1 H-  
インダゾール-5-カルボキサミド

MS : m/z = 316 (M+1)

実施例 133

N- [1- (シクロブチルメチル) ピペリジン-4-イル] -1 H-インダゾール

ルー 5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 313$  ( $M+1$ )

実施例 134

N- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル) ピペリジン-4-  
5 イル] -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 343$  ( $M+1$ )

実施例 45 の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 135~136 の化合物を合成した。

実施例 135

10 N- (1-フェニルピペリジン-4-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

MS :  $m/z = 321$  ( $M+1$ )

実施例 136

15 N- (1-ベンジルピロリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

融点 :  $187 \sim 189^{\circ}\text{C}$

実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行ない、以下に示す実施例 137 の化合物を合成した。ただし、実施例 136 で得た N- (1-ベンジルピロリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミドを原料に用いた。

20 実施例 137

N- (3-ピロリジニル) -1H-インダゾール-5-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ;  $1.63-1.73$  (1H, m) ,  $1.93-2.02$  (1H, m) ,  $2.65-2.78$  (2H, m) ,  $2.89-2.98$  (2H, m) ,  $4.28-4.37$  (1H, m) ,  $7.55$  (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ) ,  $7.85$  (1H, dd,  $J=1.4, 8.9\text{ Hz}$ ) ,  $8.20$  (1H, s) ,  $8.31$  (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) ,  $8.33$  (1H, s) ,  $13.2$  (1H, br) .

実施例 138

N- (1-ベンジルピペリジン-3-イル) -1H-インダゾール-5-カルボ